JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

H. WIELAND

BAND 548

MIT 21 FIGUREN IM TEXT

1941
(Nachdruck 1956)

VERLAG CHEMIE · WEINHEIM/BERGSTR. UND BERLIN

POLITECHNIKA ŚLĄSKA
BIBLIOTEKA GŁÓWNA
P. 105 | 41 | III

P. 313/59

Copyright 1941 by Verlag Chemie, GmbH., Berlin. Printed in Germany. Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.

Druck: Offsetdruckerei Julius Beltz, Weinheim
Verlagsnummer 5625

Inhalt des 548. Bandes.

Seite

Heinrich Wieland und Rudolf Hallermayer (unter Mitarbeit von Werner Zilg), Über die Giftstoffe des Knollenblätterpilzes. VI. Amanitin, das Hauptgift des Knollenblätterpilzes. Mit 4 Figuren im Text 1

Heinrich Wieland, Fridolf Rath und Willi Benend, Über die Nebensterine der Hefe. VII. Zur Kenntnis des Zymosterins 19

Heinrich Wieland, Fridolf Rath und Horst Hesse, Die Nebensterine der Hefe. VIII. Zur Konstitution von Ascosterin, Faecosterin, Episterin und Neosterin 34

Walther Borsche und Jakob Barthenheier, Über vielkernige kondensierte Systeme mit heterocyclischen Ringen. X. Über einige Abkömmlinge des 6,7-Dioxy-chinolins 50

Walther Borsche und Aloys Klein, Über vielkernige kondensierte Systeme mit heterocyclischen Ringen. XI. Ringschlußversuche mit 2,3-Phenyl-pyrrol-carbonsäuren und mit 2,3-Phenyl-indol-carbonsäuren 64

Walther Borsche und Aloys Klein, Über vielkernige kondensierte Systeme mit heterocyclischen Ringen. XII. Über 3-Phenyl-1,2-diaza-anthron und einige andere Pyridazinabkömmlinge 74

Clemens Schöpf und Rolf Reichert (mitbearbeitet von Kurt Riefstahl), Zur Kenntnis des Leukopterins 82

K. A. Jensen und N. Hofman Bang, Zur Konstitution der Thionylamine 95

K. A. Jensen und N. Hofman Bang, Zur Stereochemie der Schiffschen Basen 106

K. A. Jensen und Arne Berg, Zur Konstitution der dimeren Nitrosoverbindungen 110

Leopold Horner, Synthesen in der Oxindolreihe 117

Hans Fischer und Josef Mittermair, Neue Reaktionen von Formylporphyrinen 147

Hans Fischer und Heinz Gibian, Über die Hydrierung von Vinyl- zu Mesoverbindungen mit Hydrazinhydrat 183

Th. Lieser und Franz Fichtner, Zur Kenntnis der Kohlenhydrate XIII. Die übermolekulare Konstitution der Cellulose (I). Mit 5 Figuren im Text 195

Th. Lieser und Rudolf Jaks, Zur Kenntnis der Kohlenhydrate XIV. Die übermolekulare Reaktionsweise der Cellulose (II) 204

Th. Lieser, Rudolf Jaks und Ernst-August Glitscher, Zur Kenntnis der Kohlenhydrate XV. Die übermolekulare Reaktionsweise der Cellulose (III). Mit 2 Figuren im Text . 212

Th. Lieser und Karl Macura, Künstliche organische Hochpolymere I. Über die Reaktionsweise von Acyl-diisocyanaten mit polyfunktionellen Amino- und Hydroxylverbindungen . 226

Seite

Heinrich Wieland und R. Gottfried Jennen (unter Mitarbeit von Werner Schwarze), Zum Abbau von Essigsäure, Acetaldehyd und Citronensäure im Gewebe. Über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge LII. Mit 9 Figuren im Text 255

Heinrich Wieland und Gustav Coutelle, Zur Kenntnis des Fungisterins und anderer Inhaltsstoffe von Pilzen. Mit 1 Figur im Text 270

Robert Purrmann, Konstitution und Synthese des sogenannten Anhydroleukopterins. Über die Flügelpigmente der Schmetterlinge XII. 284

Register über Band 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547 und 548 . . . 293

Alphabetisches Autorenregister.

Bang, N. Hofman, siehe K. A. Jensen.

Barthenheier, Jakob, siehe Walther Borsche.

Benend, Willi, siehe Heinrich Wieland.

Berg, Arne, s. K. A. Jensen.

Borsche, Walther, und Jakob Barthenheier 50.

Borsche, Walther, und Aloys Klein 64.

Coutelle, Gustav, siehe Heinrich Wieland.

Fichtner, Franz, siehe Th. Lieser.

Fischer, Hans, und Josef Mittermair 147.

Fischer, Hans, und Heinz Gibian 183.

Gibian, Heinz, siehe Hans Fischer.

Glitscher, Ernst-August, s. Th. Lieser.

Hallermayer, Rudolf, siehe Heinrich Wieland.

Hesse, Horst, siehe Heinrich Wieland.

Horner, Leopold 117.

Jaks, Rudolf, s. Th. Lieser.

Jennen, R. Gottfried, siehe Heinrich Wieland.

Jensen, K. A., und N. Hofman Bang 95.

Jensen, K. A., u. Arne Berg 110.

Klein, Aloys, siehe Walther Borsche.

Lieser, Th., und Franz Fichtner 195.

Lieser, Th., und Rudolf Jaks 204.

Lieser, Th., Rudolf Jaks und Ernst-August Glitscher 212.

Lieser, Th., und Karl Macura 226.

Macura, Karl, s. Th. Lieser.

Mittermair, Josef, siehe Hans Fischer.

Purrmann, Robert 284.

Rath, Fridolf, siehe Heinrich Wieland.

Reichert, Rolf, siehe Clemens Schöpf.

Riefstahl, K., siehe Cl. Schöpf.

Schöpf, Clemens, u. Rolf Reichert (mit K. Riefstahl) 82.

Schwarze, W., s. H. Wieland.

Wieland, Heinrich, u. Rudolf Hallermayer (mit W. Zilg) 1.

Wieland, Heinrich, Fridolf Rath, und Willi Benend 19.

Wieland, Heinrich, Fridolf Rath, und Horst Hesse 34.

Wieland, Heinrich, und R. Gottfried Jennen (mit W. Schwarze) 255.

Wieland, Heinrich, u. Gustav Coutelle 270.

Zilg, W., siehe H. Wieland.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

548. Band

[Mitteilungen aus dem Chemischen Laboratorium der Bayer. Akademie der Wissenschaften zu München.]

Über die Giftstoffe des Knollenblätterpilzes. VI.

Amanitin, das Hauptgift des Knollenblätterpilzes;

von *Heinrich Wieland* und *Rudolf Hallermayer**)
(unter Mitarbeit von *Werner Zilg*).

Mit 4 Figuren im Text.

(Eingelaufen am 13. Mai 1941.)

Die Erforschung der Giftstoffe von Amanita phalloides hat zur Isolierung des rasch wirkenden, aber verhältnismäßig schwachen Giftstoffes *Phalloidin* geführt. Bei den Bemühungen, die am stärksten wirksamen Komponenten anzureichern war man zu Präparaten gelangt, die sich mit einer Wirksamkeit von 10 γ pro Maus als 5-mal stärker wie das Phalloidin verhielten. Es schien nach den Versuchen von F. Lynen und U. Wieland[1]), daß es sich dabei um zwei verschiedene Stoffe handle, deren einer, dort als Giftstoff III bezeichnet, durch sein Verhalten bei der Adsorption an Tonerde und durch Bildung eines Platinsalzes in alkoholischer Lösung von dem Hauptgift (I) differenziert erschien. Die Methoden der Trennung und Anreicherung bestanden in der Anwendung der selektiven Adsorption unter sachgemäßer Änderung der benützten Lösungsmittel.

*) Dissertation, Universität München 1940.
[1]) A. 533, 93 (1937).

Wir haben im wesentlichen den gleichen Arbeitsgang zur Anreicherung der Giftstoffe benützt und das Phalloidin in der bereits beschriebenen Weise von der giftigen Hauptsubstanz abgetrennt mit der Änderung der Reihenfolge derart, daß wir aus dem mit Bleiessig von Ballaststoffen befreiten Material das Phalloidin alsbald durch Ausschütteln mit Butanol–Chloroform abtrennten. Von der so gewonnenen Reinheitsstufe aus erfolgten zahllose Fällungsversuche mit Metallsalzen wie von Kupfer, Blei, Quecksilber, Barium, Kalium, Platin und Gold in verschiedenen Lösungsmitteln, ferner mit Reineckesäure und Phosphorwolframsäure unter mannigfach geänderten Bedingungen. Sie führten im besten Fall zu einer Erhöhung der Wirksamkeit auf 8 γ pro Maus, in keinem Fall aber zu einer einheitlichen, krystallisierten Substanz. Auch die Adsorptionen, die mit den verschiedensten Adsorbentien und Lösungsmitteln unternommen wurden, hatten kein besseres Ergebnis.

Die erste Bleifällung vermag die, wie sich später zeigte, sehr störenden Begleitsäuren nicht vollständig zu entfernen. Eine weitere Fällung mit Bleiessig erschien untunlich, weil Versuche in dieser Richtung eine Verteilung der wirksamen Stoffe in Niederschlag und Lösung anzeigten. Wir haben diese Prozedur indessen doch wieder herangezogen, nachdem sich ergeben hatte, daß man durch anhaltendes Auswaschen der Bleisalze den Niederschlag so gut wie vollständig von wirksamen Bestandteilen befreien kann. So bedeutete die Wiederholung der Bleifällung mit dem vorgereinigten Ausgangsmaterial einen wesentlichen Fortschritt. Aus den vereinigten Lösungen wurde das darin enthaltene Blei mit Schwefelsäure ausgefällt, worauf ihr Inhalt mit Ammoniumsulfat ausgesalzen wurde. Jetzt wurde die wäßrige Lösung des ausgeschiedenen Materials mit Butylalkohol ausgeschüttelt und dadurch eine Abtrennung dunkler Verunreinigungen, die im Wasser blieben, erreicht. Der Rückstand der butylalkoholischen Extraktion ist so fast ohne Wirksamkeitsverlust auf eine Aktivität von 10 γ pro Maus angereichert worden und läßt sich bis auf eine geringe Menge in viel kaltem Äthylalkohol zur Lösung bringen.

Es folgt nun die Adsorption an Aluminiumoxyd. Im Gegensatz zu den früheren, an weniger reinem Material gemachten Beobachtungen wird nun der Giftstoff von dem Adsorbens nur in mäßigem Grad zurückgehalten. Er befindet sich zum weitaus größten Teil bereits im Durchlauf und in den ihm folgenden Elutionen, zu denen ebenfalls Äthylalkohol verwendet wurde. Die Präparate, die man so erhält, sind in ihrer Wirksamkeit auf 8γ pro Maus angestiegen.

Die Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin lieferte jetzt eine *krystallisierte* Acetylverbindung, aus der sich jedoch die Acetylgruppen nicht ohne gleichzeitige Veränderung der ursprünglichen Substanz abspalten ließen.

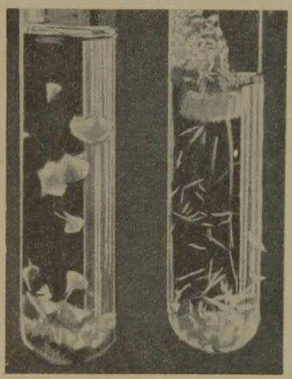


Fig. 1.

Die so nach der Adsorption erhaltenen Präparate sind in Äthylalkohol schwer, in Methylalkohol aber spielend löslich. Erfreulicherweise trat aber in einer sich langsam konzentrierenden Methanollösung Krystallisation ein und es gelang nun, mit Hilfe von Impfkrystallen ohne weitere Reinigung einen erheblichen Teil des Stoffes auf diese Weise zu krystallisieren. Er bildet prachtvolle farblose Nadeln, die sich beim langsamen Wachsen zu großen Drusen vereinigen (vgl. Fig. 1).

In dieser krystallisierten Substanz liegt das Hauptgift des Knollenblätterpilzes vor, dem wir den Namen *Amanitin*

geben. Die tödliche Dosis des Amanitins beträgt 5γ pro Maus. Wir haben keinen weiteren Giftstoff angetroffen. Die Existenz von 2 Giftstoffen (außer dem Phalloidin), wie sie in der IV. Mitteilung angenommen wurde, ist darauf zurückzuführen, daß die noch unreinen Präparate ein verschiedenes Verhalten verschiedener Fraktionen vortäuschten. So gibt das krystallisierte Amanitin ein Chloroplatinat, eine Eigenschaft, die man früher nur dem sogenannten Giftstoff III zugeschrieben hat.

Die Eigenschaften von Amanitin.

Amanitin hat den Charakter einer schwachen Säure. Der p_H-Wert einer gesättigten etwa 10-proc. wäßrigen Lösung liegt bei 3—3,5. Die krystallisierte Substanz ist in Äthylalkohol schwer, in Methylalkohol ziemlich schwer löslich. Sie läßt sich aus heißem Methylalkohol gut umkrystallisieren und bildet häufig zu Garben angeordnete Büschel langer Nadeln (vgl. Fig. 1). Aus Wasser krystallisiert Amanitin nicht. Die aus Methanol umkrystallisierten Präparate enthalten Krystall-Lösungsmittel. Nachdem dieses durch Trocknen i. V. entfernt ist, löst sich die Substanz wieder spielend in Methylalkohol, um dann beim Animpfen sofort wieder zu krystallisieren. Der Schmelzpunkt liegt bei 245°, wobei sich die Substanz unter Dunkelfärbung und Aufschäumen zersetzt.

Einen sehr empfindlichen Nachweis für Amanitin bildet die prachtvoll blaue Farbreaktion mit Glyoxylsäure und konz. Schwefelsäure nach Hopkins-Cole. Amanitin hat stark reduzierende Wirkung. Ammoniakalische Silberlösung wird sofort geschwärzt, Jod wird entfärbt.

Aus dem Schwefelgehalt von 4,2 Proc. und aus den Analysenwerten der übrigen Bestandteile errechnet sich eine Formel $C_{33}H_{45(\text{oder }47)}O_{12}N_7S$. Mit einer Formel von dieser Größenordnung stimmen die Werte der Molekulargewichtsbestimmung in wäßriger Lösung überein. Ebenso enthält das aus alkoholischer Lösung fällbare Kaliumsalz die dieser Molekulargröße entsprechende Menge Kalium. Die acidimetrische Titration in Alkohol führte, auch bei Anwendung von Thymolphtalein als Indicator, zu dem höheren Äquivalentwert von ungefähr 1100. Mit Phenolphtalein steigerte

er sich sogar auf 3000, ein Zeichen, daß die Alkalisalze des Amanitins weitgehend alkoholytisch dissoziiert sind.

Amanitin gibt schwache Biuretreaktion. Die Xanthoproteinreaktion hingegen ist sehr stark, die mit Ninhydrin ist negativ. Es ist sicher, daß der Stoff peptidartige Bindungen enthält, denn bei der Hydrolyse mit Säuren, die noch nicht zu endgültigen Ergebnissen geführt hat, wurden krystallisierte Aminosäuren erhalten. In der Acetylverbindung, in der die Säurenatur verloren gegangen ist, sind 3 Acetylgruppen enthalten. Triacetyl-amanitin hat das Reduktionsvermögen gegen Silberlösung verloren.

Mit Diazomethan entsteht ein Monomethylderivat, dem der saure Charakter auch abhanden gekommen ist. Es wurde ebenfalls krystallisiert erhalten. Ammoniakalische Silberlösung wird von Methyl-amanitin ebenso rasch reduziert wie von Amanitin, ein Hinweis darauf, daß die saure Gruppe mit der reduzierenden *nicht* identisch ist.

Den interessantesten Bestandteil der Molekel bildet die Gruppe, auf die wir die Farbreaktion und wohl auch das Reduktionsvermögen des Amanitins zurückzuführen haben. Wir glauben, daß in diesem Bestandteil ein Indolderivat vorliegt, dessen Benzolkern möglicherweise durch OH oder SH substituiert ist. Diese Gruppe aus dem Gesamtgefüge herauszulösen ist uns bisher noch nicht gelungen, da aus ihr bei der sauren Hydrolyse dunkelrote schwefelhaltige Zersetzungsprodukte entstehen, die für eine weitere Bearbeitung nicht mehr brauchbar sind. Bei der sauren Hydrolyse wird *Kohlendioxyd* abgespalten. Wir möchten aber aus dieser Tatsache vorerst nicht schließen, daß die saure Gruppe im Amanitin eine Carboxylgruppe sei. Die Hydrolyse mit Ätzbaryt ist in Bearbeitung.

Die Vermutung, daß jener vorerst nicht zugängliche Bestandteil der Molekel Beziehungen zum *Oxytryptophan*[1]) hat, findet beim Vergleich des Ultraviolett-Spektrums von Amanitin, dessen Aufnahme wir Fräulein Dr. F. Pruckner verdanken, mit dem des *Phalloidins* eine Stütze (Fig. 2). Die

[1]) A. 543, 172 (1940).

Maxima der beiden Substanzen bei 251 und 257 mμ fallen praktisch zusammen, während ein weiteres Maximum für Amanitin erheblich langwelliger (307 mμ) ist. Die Konzentrationen der für die Absorptionsmessungen benützten Lösungen sind für Amanitin auf 760, für Phalloidin auf 670 berechnet. Aus den Spektren ergibt sich somit eine wichtige Bestätigung für die von uns festgestellte Molekulargröße der beiden Pilzgifte oder zum mindesten der optisch wirksamen Komplexe.

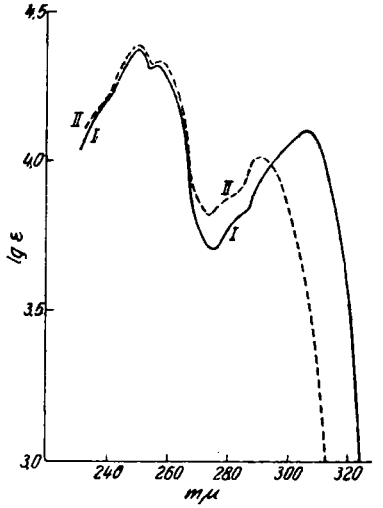


Fig. 2.
I: Amanitin. II: Phalloidin.

Nach unserem Aufarbeitungsverfahren, das im Versuchsteil genauer beschrieben wird, gelingt es, 60 Proc. des Amanita-Giftes als krystallisiertes Amanitin zu isolieren.

Beim Arbeiten mit Knollenblätterpilzen können sehr unangenehme Augenentzündungen auftreten, die durch geringste Mengen von Amanitin verursacht werden. Auf der Haut bilden sich bei Berührung mit dem Stoff nässende, langsam heilende Ekzeme.

Wir möchten auch an dieser Stelle der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rh., insbesondere Herrn Dr. P. Weyland für die weitgehende Unterstützung bei der Beschaffung des Pilzmaterials unseren Dank aussprechen.

Beschreibung der Versuche.

Allgemeines. Es macht keinen Unterschied ob man von frischem Preßsaft[1]) oder von getrocknetem Pilzmaterial ausgeht. Wir haben beide Ausgangsmaterialien mit etwa dem gleichen Ergebnis benützt, beschreiben aber hier nur die Verarbeitung von Trocken-Pilzen, die aus der Ernte 1938 stammten. Es standen 9,95 kg davon zur Verfügung, was 120 kg frischer Pilze entspricht.

Die gut getrockneten Pilze wurden in einer Kugelmühle fein zermahlen und in einem großen Extraktionsapparat mit Äther erschöpfend extrahiert. Die in Fig. 3 abgebildete Apparatur hat sich dabei aus-

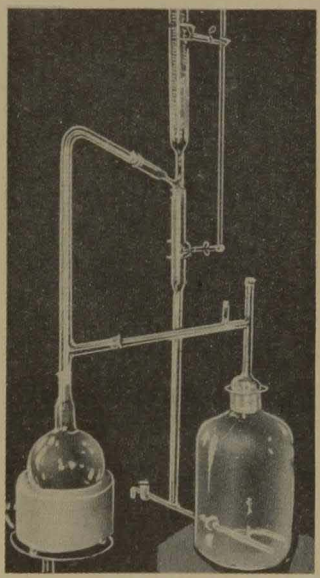


Fig. 3.

gezeichnet bewährt. Der im stark wirksamen Dimroth-Kühler kondensierte Äther fließt durch das horizontal in die Extraktionsflasche eingesetzte Rohr, das an der Unterseite mit fünf etwa 0,5 cm großen Öffnungen versehen ist, zu dem Extraktionsgut und läuft dann durch den aufgesetzten Ansatz wieder in den Siedekolben zurück. Der zweite

[1]) Vgl. A. 533, 105 (1937).

kleine Tubus an diesem Aufsatz dient zum Nachfüllen von Äther, wenn Verluste eintreten.

Das mit Äther erschöpfend extrahierte Pilzmehl wird auf Filtrierpapier ausgebreitet und an der Luft getrocknet (9,14 kg). Zur Extraktion mit Methylalkohol brachte man das Material in einen Steingutbottich von 50 Liter Inhalt, goß 30 Liter Methylalkohol dazu, und setzte den gut durchgemischten Inhalt 8—10 Stunden lang unter mechanische Rührung. Dazu diente ein Messingrührer, der mit abwechselnd angelöteten Flügeln von 6 cm Länge versehen war. Ein aufgelegter gelochter eiserner Deckel verhinderte größere Verluste an Lösungsmittel. Nach dem Absitzen der festen Bestandteile wurde die anfangs dunkelrote Lösung, soweit es möglich war, abgehebert, der Rest wurde in ein Leinentuch geschöpft. Nachdem die Hauptmenge der Lösung abgelaufen war, preßte man den Brei in mehreren Anteilen in einer Buchnerpresse aus. Das vereinigte Preßgut wurde wieder in 30 Liter Methylalkohol aufgeschlemmt und erneut in der gleichen Weise wie beim erstenmal mechanisch durchgerührt. Hierauf wurde wieder abgelassen, filtriert und ausgepreßt und die gleiche Operation noch 3-mal wiederholt. Die Farbe der Extrakte verblaßt von Extraktion zu Extraktion und ist nach 5-maliger Wiederholung des Arbeitsganges schwach hellgelb geworden. Eine Probe zeigte im Testversuch an der Maus mit 2 mg keine Wirkung mehr.

Die vereinigten methylalkoholischen Auszüge, die nach einer Trockengewichtsbestimmung 1,29 kg Substanz enthielten mit einer Wirksamkeit von $\sim 500\,\gamma$, wurden mit Nachlaufvorrichtung in einer geräumigen V2 A-Stahlblase mit Kupferkühler i. V. bei 35° bis auf etwa 2 Liter eingedampft. Dann saugte man durch das Nachlaufrohr nach und nach Wasser in die Blase und destillierte den Methylalkohol vollständig ab. Der Bedarf an Wasser beträgt etwa 6 Liter. Der Inhalt der Blase bildet jetzt eine wäßrige Lösung, in der dunkle Schmieren suspendiert sind. Man bringt ihn unter Nachspülen mit Wasser in eine Klärflasche von 10 Liter Inhalt, läßt die spezifisch leichteren Schmieren sich an der Oberfläche vereinigen und läßt die klare dunkelrote Lösung ab. Die Schmieren werden mit Wasser gut ausgewaschen und abzentrifugiert.

Fällung der Bleisalze. In die wäßrige Lösung, deren Volumen 11 Liter ausmachte, ließ man unter Turbinieren eine konz. Bleiessiglösung zufließen, die aus 900 g Bleizucker und 300 g Bleioxyd in 4 Liter Wasser bereitet war. Dabei muß peinlichst darauf geachtet werden, daß nicht durch einen Überschuß des basischen Salzes alkalische Reaktion der Lösung gegen Lackmus erreicht wird. Sie muß vielmehr schwach sauer bleiben. Jetzt wird der hellbraune Bleiniederschlag abzentrifugiert und in der Zentrifuge gut

mit Wasser ausgewaschen. Man braucht dazu etwa 4 Liter Wasser. Aus der klaren Lösung wird das darin enthaltene Blei mit 50-proc. Schwefelsäure unter lebhaftem Rühren genau ausgefällt. Die Reaktion der Lösung ist jetzt schwach kongosauer. Man saugt vom Bleisulfat durch eine Nutsche ab und wäscht den Niederschlag gut mit Wasser aus. Volumen etwa 19 Liter. Trockengewicht etwa 1100 g.

Fällung des Rohmaterials. Zu der Lösung fügt man nun unter mechanischer Rührung fein gepulvertes Ammonsulfat bis zur Sättigung; es wurden dazu etwa 14 kg benötigt. Die Abscheidung der festen Substanz erfolgt in braunen Flocken, die sich an der Oberfläche ansammeln und leicht auf der Nutsche abgetrennt werden können. Der Niederschlag wird mit gesättigter Ammonsulfatlösung gewaschen. Die Mutterlauge ist so gut wie frei von wirksamer Substanz. Der Niederschlag wird im Exsiccator getrocknet. Dann wird durch intensive Extraktion mit Methanol die organische Substanz dem noch beigemengten Ammonsulfat entzogen. Die methanolischen Auszüge werden i. V. eingedampft; es bleiben 120 g Rückstand.

Abtrennung des Phalloidins. Dieser Rückstand wird in 450 ccm Wasser gelöst und 5-mal mit je 350 ccm Butanol-Chloroform 1:1 im Scheidetrichter durchgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge werden i. V. eingedampft (48 g) und wie in der V. Mitteilung[1]) beschrieben auf Phalloidin verarbeitet. Es wurden 1,75 g Phalloidin erhalten. Die wäßrigen Mutterlaugen wurden in einem späteren Ansatz auf Amanitin verarbeitet.

Zweite Bleifällung. Aus der wäßrigen Hauptlösung wurde der im Wasser gelöste Butylalkohol durch mehrfaches Ausschütteln mit Äther entfernt, dann wurde der gelöste Äther i. V. weggenommen und die auf 750 ccm mit Wasser verdünnte Lösung erneut einer *sorgfältigen Fällung* mit Bleiessig unterworfen. Man stellt an Proben, die man jeweils abzentrifugiert, fest, ob Spuren von Bleiessig noch eine weitere Fällung hervorrufen. Es ist dabei zu beachten,

[1]) A. **543**, 177 (1940).

daß der geringste Überschuß des Fällungsmittels das Bleisalz wieder in Lösung bringt. Die Reaktion der Lösung muß neutral oder ganz schwach sauer sein, keinesfalls aber alkalisch. Im vorliegenden Fall wurden rund 90 ccm der schon früher benutzten Bleiessiglösung gebraucht. Der Bleiniederschlag wird nun abzentrifugiert und 10-mal mit je 200 ccm Wasser ausgewaschen[1]).

Das in der Lösung enthaltene Blei wurde wieder wie oben mit Schwefelsäure genau ausgefällt, dann wurde der Inhalt der Lösung mit Ammonsulfat ausgesalzen, der Niederschlag nach dem Trocknen mit Methylalkohol extrahiert und das Lösungsmittel i. V. verdampft. Es blieben 42 g zurück.

Ausschüttelung mit Butylalkohol. Man löst die Substanz in 500 ccm Wasser und schüttelt 6-mal mit je 500 ccm Butanol aus. Das Volumen der tief dunkel braunroten wäßrigen Phase beträgt dann noch 30—40 ccm; sie wird nicht weiter berücksichtigt. Aus der klaren butylalkoholischen Lösung wird das Lösungsmittel i. V. abgedampft, wobei 35 g Rückstand von der Wirksamkeit 15 γ erhalten wurden.

Reinigung durch Tonerde. Die aus dem Butylalkohol erhaltene Substanz wurde mit 2,6 Liter absolutem Äthylalkohol erschöpfend extrahiert. Die Lösung erfolgte in einer Schüttelflasche, in der das Material mit je 500 ccm Alkohol jeweils 1 Stunde lang auf der Maschine geschüttelt wurde. Der unlösliche Rückstand, von dem am Schluß abzentrifugiert wurde, wog 6,3 g. Er war noch mit 50 γ pro Maus wirksam und wir können auch hier nicht entscheiden, ob die Wirksamkeit auf immer noch adsorbiertes Amanitin zurückzuführen ist oder ob es sich um eine andere giftige Substanz handelt. Für die erste Möglichkeit spricht die intensive Hopkins-Cole-Reaktion dieses Rückstands.

Die vereinigten alkoholischen Auszüge werden durch ein Rohr von 3 cm Durchmesser und 1 m Höhe, das mit

[1]) Die gefällten Bleisalze wurden mit Schwefelsäure zerlegt. Die organische Säure besaß noch die physiologische Wirksamkeit von 100 γ pro Maus. Ob es sich dabei um immer noch adsorbiertes Amanitin handelt oder ob die amorphen Säuren selbst giftig sind, haben wir nicht entschieden.

500 g Aluminiumoxyd nach Brockmann beschickt ist, hindurchfiltriert. Die Säule wird hierauf mit 10 Liter Alkohol nachgewaschen. Die alkoholischen Filtrate werden i. V. eingedampft und hinterlassen 14 g eines sehr hellen Rückstandes, dessen Wirksamkeit auf 8—10 γ gestiegen ist. Das nachfolgende Auswaschen der Säule mit 5 Liter Methylalkohol liefert weiter 8,7 g Material von geringerer Wirksamkeit (20 γ).

Das krystallisierte Amanitin.

Das aus Äthylalkohol erhaltene Präparat enthält neben freiem Amanitin auch Amanitin-natrium. Man löst deshalb in 50 ccm Wasser und neutralisiert mit 2 n-Schwefelsäure bis zur eben schwach kongosauren Reaktion. Ohne daß man auf schmierig ausgeschiedenes Amanitin Rücksicht nimmt, wird der Giftstoff durch wiederholtes Ausschütteln mit Butylalkohol aus der Lösung herausgeholt. Die Extraktion ist ausreichend, wenn die Wasserphase ein Volumen von etwa 5 ccm erreicht hat. Hierauf wird die butylalkoholische Lösung wieder i. V. eingedampft.

Das Präparat hat jetzt den Reinheitsgrad erreicht, von dem aus es unmittelbar zur Krystallisation gebracht werden kann. Man löst in der 4-fachen Menge Methanol und regt durch Kratzen der Gefäßwand mit einem Glasstab die Krystallisation an, die gewöhnlich bald einsetzt, aber häufig langsam weiterschreitet. Nach mehrtägigem Stehen im Eisschrank ist der Inhalt des Gefäßes zu einem dicken Krystallbrei erstarrt, den man absaugt und mit eiskaltem Methylalkohol gut auswäscht. Die Löslichkeit des krystallisierten Stoffes in Methylalkohol ist gering. Bei dem hier beschriebenen Ansatz wurden in dieser Stufe 5,3 g krystallisiertes Amanitin isoliert. Die Mutterlauge liefert keine weitere Krystallisation.

Sie wurde i. V. zur Trockne verdampft, dann wiederholte man sorgfältig die Fällung mit Bleiessig, die wieder einen beachtlichen Niederschlag des Bleisalzes der störenden Säure lieferte. Nach der üblichen Aufarbeitung der Lösung wurde die Adsorption der in Äthylalkohol gelösten Substanz

erneut vorgenommen. Der Inhalt des Filtrats wurde wieder mit Schwefelsäure neutralisiert und gab nun, wie oben weiterbehandelt, eine zweite Krystallisation von Amanitin (0,85 g). Nach diesem prinzipiellen Verfahren wurde auch der Inhalt der Methanolelution verarbeitet, wie auch die Anteile an Amanitin, die noch aus der Abtrennung des Phalloidins resultierten. Sie ergaben zusammen noch 1,66 g krystallisierter Substanz. Insgesamt haben wir bei diesem Ansatz 7,8 g krystallisiertes Amanitin gewonnen.

Die Filtration durch Tonerde ist mit einem unvermeidlichen Verlust der Wirksamkeit von 25—30 Proc. verbunden. Ein nicht unbeträchtlicher Teil des Amanitins ließ sich aus den letzten Mutterlaugen nicht mehr in krystallisierter Form gewinnen. Zur analytischen Bestimmung dieser Restmenge diente neben dem Tierversuch die Darstellung und Wägung der schwer löslichen Acetylverbindung, über die weiter unten berichtet wird.

Analysen und Molekulargewichtsbestimmung.

Die für die Analyse verwendeten Präparate waren aus heißem Methanol umkrystallisiert und bei 100° i. V. getrocknet. Das getrocknete Präparat ist stark hygroskopisch und nimmt beim Stehen an der Luft etwa 10 Proc. Wasser auf.

	getr. Subst. in mg	Abnahme in mg	mg CO_2	mg H_2O	Proc. C	Proc. H
I	3,993	0,423	7,510	2,110	51,30	5,91
II	3,613	0,463	6,815	1,965	51,44	6,09
III	4,242	0,455	8,001	2,340	51,44	6,17
IV	3,414	0,455	6,485	1,955	51,81	6,40
V	3,915	0,471	7,387	2,109	51,46	6,03
VI	3,989	0,546	7,530	2,128	51,48	5,97
				Mittelwert:	51,49	6,05

2,852 mg Subst.: 0,353 ccm N_2 (20°, 714 mm); N 13,20. — 4,036 mg Subst.: 1,241 mg $BaSO_4$.

$C_{33}H_{45}O_{12}N_7S$ (763,8)	Ber.	C 51,89	H 5,94	N 12,84	S 4,20
$C_{33}H_{47}O_{12}N_7S$ (765,8)	Ber.	„ 51,75	„ 6,19	„ 12,80	„ 4,19
	Gef.	„ 51,49	„ 6,05	„ 13,20	„ 4,22.

Spec. Drehung: 279,9, 167,9, 705,5 mg Subst. (bei 100° i. V. getr.) in 15,80, 16,97, 24,77 ccm Wasser, 2 dm-Rohr;
$\alpha = +7{,}53°,\ +4{,}26°,\ +12{,}40°$; $[\alpha]_D^{20} = +212{,}7°,\ +215{,}1°,\ +216{,}8°$.

Molekulargewichtsbestimmung.

1. 167,9 mg in 16,97 g Wasser; $\Delta t = 0{,}020°$
2. 279,9 mg in 15,80 g „ $\Delta t = 0{,}033°$
3. 419,5 mg in 14,77 g „ $\Delta t = 0{,}047°$
4. 705,5 mg in 14,77 g „ $\Delta t = 0{,}058°$.

	1.	2.	3.	4.
Konzentration in Proc.	0,99	1,77	2,84	4,78
Mol.-Gew.	917	995	1120	1526

Aus der Fig. 4 ersieht man, daß das Molekulargewicht, wohl infolge von Assoziation, mit steigender Konzentration

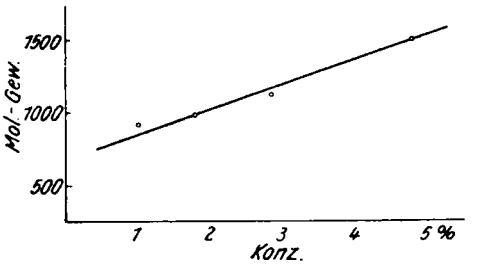


Fig. 4.

Abhängigkeit des Molgewichts von der Konzentration.

zunimmt. Die Extrapolation in der Richtung der abnehmenden Konzentration führt für sehr verdünnte Lösungen zu dem zu erwartenden Molekulargewicht von 764.

Die Verteilung von Amanitin zwischen Butylalkohol und Wasser.

F. Lynen und U. Wieland (a. a. O.) haben zu ihren Reinigungsversuchen den Giftstoff mit Butanol aus wäßriger Lösung ausgeschüttelt. In diesem Zusammenhang wurde auch der Verteilungsquotient zwischen diesen beiden Lösungsmitteln bestimmt. Der gefundene Wert von 2:7 war bei der Uneinheitlichkeit des Materials naturgemäß nicht als endgültig zu betrachten.

Unsere Versuche mit der krystallisierten Substanz haben uns kein konstantes Verteilungsverhältnis auffinden lassen. Es wurde vielmehr in zahlreichen Ansätzen festgestellt, daß das Verhältnis der Löslichkeit in Butanol und

Wasser von Stufe zu Stufe abnimmt. Dies erklärt sich vielleicht aus der bei der Molekulargewichtsbestimmung gemachten Beobachtung, daß in der wäßrigen (und zweifellos auch in der butylalkoholischen) Lösung des Amanitins ein Assoziationsgleichgewicht vorliegt.

Wenn man zur Ermittlung des Verteilungsquotienten zwischen Butanol und Wasser 1—5 proc. Lösungen von Amanitin in mit Butanol gesättigtem Wasser mit dem gleichen Volumen wassergesättigten Butanols schüttelte, so erhielt man für $\frac{\text{Butanol}}{\text{Wasser}}$ einen Anfangswert von etwa 0,8, der nach mehrfacher Wiederholung des Ausschüttelns auf 0,4—0,5 zurückging. Wir geben von mehreren Versuchen nachstehend einen wieder.

105,8 mg Amanitin wurden bei 100° i. V. getr., in 8 ccm butanolgesättigtem Wasser gelöst und 4-mal mit je 8 ccm wassergesättigten Butanols geschüttelt.

	mg in Butanol	mg in Wasser	$q\left(\frac{B}{W}\right)$
1	48,7	57,1	0,85
2	22,8	34,3	0,66
3	11,6	22,7	0,51
4	6,5	16,2	0,40

Man mußte auch die Möglichkeit berücksichtigen, daß dieser anomale Verteilungseffekt dadurch bedingt sei, daß unser krystallisiertes Amanitin aus 2 Komponenten von verschiedener Löslichkeit bestehe. Wir haben deshalb die ersten Butanolauszüge mehrerer Ansätze im Sinne der Anreicherung einer leichter löslichen Komponente gegen Wasser zurückgeschüttelt und den im Butanol verbleibenden Anteil aus Methanol umkrystallisiert. Auf der anderen Seite wurden die 4—5-fach ausgeschüttelten wäßrigen Lösungen i. V. zur Trockne gebracht und der Rückstand ebenfalls umkrystallisiert. Die beiden Präparate zeigten keinerlei Unterschied; auch stimmten die CH-Bestimmungen überein. Die Analysen I und II sind mit einem aus Butanol gewonnenen Präparat ausgeführt, III und VI mit einem solchen aus den wäßrigen Endlösungen.

Eigenschaften des Amanitins.

Im Schmelzpunktsröhrchen erhitzt, zersetzt sich Amanitin nach vorheriger Bräunung bei 245° unter Gasentwicklung. In dem Gas wurde bei einem Versuch mit 5 mg Substanz CO_2 nachgewiesen.

Tropft man auf krystallisiertes Amanitin einen Tropfen Wasser, so zerfließen die Krystalle zu einem zähen Öl, das sich in etwa der 10-fachen Menge Wasser von 20° klar löst. Diese Lösung reagiert gegen Lackmus stark sauer, Kongo wird braunviolett gefärbt. Auf Universalreagenzpapier wird ein p_H-Wert von etwa 3,5 festgestellt. In den Alkoholen ist die Löslichkeit wesentlich kleiner. Pyridin löst leicht, die anderen üblichen Lösungsmittel lösen so gut wie gar nicht.

Farbreaktionen. Am besten eignet sich zum Nachweis des Amanitins die schöne blaue Farbreaktion nach Hopkins-Cole, die mit ihrem Farbton auch über den Reinheitsgrad nicht krystallisierter Präparate Auskunft gibt. Ehrlichs Reagens gibt bei Anwendung von konz. Salzsäure keine, mit konz. Schwefelsäure schöne Rotfärbung. Konz. Salpetersäure ruft eine intensive Orange-Färbung hervor, die sich auf Alkalizusatz vertieft. Die Biuretreaktion ist schwach und blaustichig. Die Reaktionen nach Millon und Pauly sind stark positiv. In konz. Salzsäure löst sich Amanitin mit anfangs goldgelber Farbe, die ziemlich rasch in Rot übergeht; nach längerem Aufbewahren hat die Lösung einen dunklen rotbraunen Ton angenommen.

Das Reduktionsvermögen. Den schärfsten Nachweis aui Amanitin bildet die Silberprobe. Eine 5-proc. Silbernitratlösung wird so lange mit verdünntem Ammoniak versetzt, bis der vorübergehend auftretende Niederschlag eben noch eine blasse Trübung hinterläßt. Ein Tropfen dieser Lösung wird schon von $^1/_{10}$ mg Amanitin nach ganz kurzer Zeit geschwärzt. Bei der analytischen Bestimmung des ausgeschiedenen Silbers wurden wechselnde Werte erhalten, die zwischen 1 und 2 Atomen Silber für 1 Mol Amanitin lagen. Ein einheitliches Dehydrierungsprodukt konnte nicht isoliert werden.

Jodlösung wird in Gegenwart von Natriumbicarbonat sofort entfärbt. Bei einem Versuch, in dem 50,3 mg Amanitin mit 6,5 mg $NaHCO_3$ in 1 ccm Wasser gelöst waren, betrug der Verbrauch einer 0,077 n-methylalkoholischen Jodlösung 0,83 ccm. Dies entspricht einem Äquivalent von 785 und bedeutet, daß pro Mol Amanitin 1 Atom Jod verbraucht wird. Dadurch wird wahrscheinlich gemacht, daß als reduzierender Faktor eine SH-Gruppe vorhanden ist, die allerdings durch die Nitroprussidnatrium-Probe nicht nachgewiesen werden kann.

Auch wird Porphyrexid[1]) durch Amanitin nicht entfärbt, wohl aber Porphyrindin[2]).

Fällungsreaktionen. Mit methylalkoholischer Barytlauge wird aus Methylalkohol ein flockiges Bariumsalz ausgefällt. Erhitzt man die davon abfiltrierte Lösung zum Sieden, so kommt es zu einer weiteren Fällung. Bleiessig fällt in wäßriger Lösung nicht, wohl aber in methylalkoholischer. Das Bleisalz ist farblos und amorph. Mit Quecksilberacetat in Methanol fällt ein farbloses Quecksilbersalz, das sich im Überschuß des Fällungsmittels mit intensiv gelber Farbe wieder löst. Ebenso gibt Kupferacetat in alkoholischer Lösung einen flockigen grünen Niederschlag. Goldchlorwasserstoffsäure wird in neutraler Lösung sofort reduziert, in schwach saurer Lösung fällt ein brauner Niederschlag. Platinchlorwasserstoffsäure erzeugt in wäßriger Lösung keine Fällung, wohl aber in neutraler alkoholischer Lösung. Das Reineckat des Amanitins fällt aus wäßriger Lösung aus, das Phosphorwolframat ist in verdünnter Schwefelsäure vollkommen unlöslich.

Kaliumsalz. Versetzt man eine gesättigte äthylalkoholische Lösung von Amanitin tropfenweise mit alkoholischem Kali, so kommt das Kaliumsalz sofort als farbloses Pulver zur Abscheidung. Es wurde abgesaugt und mit kaltem Alkohol gründlich gewaschen.

---

[1]) Vgl. R. Kuhn u. W. Franke, B. 68, 1528 (1935).

[2]) Für die Überlassung der Präparate möchten wir auch hier Herrn Dr. Kurt Kraft von der Firma Knoll, Ludwigshafen, bestens danken.

2,892 mg Subst. (bei 100° i. V. getr.; Abn. 13,35 Proc.): 0,329 mg K_2SO_4.

$C_{33}H_{46}O_{13}N_7SK$ (803,9) Ber. K 4,86 Gef. K 5,11.

Titrationen. Das volle Äquivalent wurde auch in alkoholischer Lösung nicht erreicht.

45 mg Amanitin verbrauchten 2,8 ccm 0,015 n-alkoholische Kalilauge mit Thymolphtalein als Indicator, entsprechend einem Äquivalent von 1070.

An 0,11 n-methylalkoholischer Barytlösung verbrauchten 41,8 mg Amanitin in Methanol gelöst 0,15 ccm mit Phenolphtalein als Indicator, woraus sich ein Äquivalent von 2533 errechnet.

41,0 mg Amanitin, in Methanol suspendiert, ergeben unter den gleichen Bedingungen einen Verbrauch von 0,3 ccm 0,045 n-methylalkoholischer Barytlösung, entsprechend einem Äquivalent von 3037.

In einem Überschuß von Alkali löst sich Amanitin mit hellgelber Farbe.

Methylierung. In eine Lösung von etwa 30 mg Amanitin in 2—3 ccm Methanol ließ man durch eine lang ausgezogene Capillare, die in die Lösung eingetaucht wird, in kleinen Mengen ätherische Diazomethanlösung einfließen. Es tritt sofort Stickstoffentwicklung auf. Wenn sich nach weiterer Zugabe von Diazomethan kein Gas mehr entwickelt, fällt man mit absolutem Äther das Reaktionsprodukt aus, zentrifugiert ab und wäscht einige Male mit Äther nach. Aus Methanol krystallisiert *Methyl-amanitin* in farblosen Blättchen vom Zersetzungsp. 245°. In konz. Salzsäure löst es sich mit gelbgrüner Farbe. Ammoniakalische Silberlösung wird sofort reduziert.

3,549 mg Subst. (bei 100° i. V. getr.; Abn. 9,9 Proc.): 1,020 mg AgJ.

$C_{38}H_{46}O_{13}(CH_3)N_7S$ (779,8) Ber. CH_3 1,93 Gef. CH_3 1,84.

Triacetyl-amanitin. 29,4 mg krystallisiertes Amanitin werden in 6 Tropfen Pyridin gelöst. Dazu fügt man die gleiche Menge Essigsäureanhydrid. Es tritt beträchtliche Erwärmung ein. Man dampft im Vakuumexsiccator zur Trockne. Hierauf wird mehrfach mit Äther digeriert. Der abzentrifugierte Rückstand wog 33,8 mg; berechnet für den Eintritt von 3 Acetylgruppen 34,2 mg. Die amorphe Acetylverbindung löst sich in Methanol leicht auf. Nach kurzer

TECHNIKA

Zeit aber, vor allem beim Reiben mit einem Glasstab, erstarrt die Lösung zu einem Krystallbrei. Die Acetylverbindung ist in Wasser fast unlöslich, schwer löslich in Alkoholen, leicht löslich in Eisessig und Pyridin. Die Verbindung wird aus Methylalkohol (oder Acetonitril) umkrystallisiert. Man dampft die heiß gesättigte Lösung auf etwa $^1/_4$ ein. Beim Erkalten krystallisiert die Acetylverbindung in feinen Nädelchen vom Schmelzp. 274° (Zers.).

Die Farbreaktion nach Hopkins-Cole erscheint deutlich langsamer als beim Amanitin. Die Reduktionswirkung gegen Diammin-silber tritt erst nach längerem Stehen der Versuchslösung auf, offenbar infolge allmählicher Hydrolyse. Die physiologische Wirksamkeit des Acetyl-amanitins beträgt 50 γ pro Maus.

Sämtliche Präparate für die Analyse waren aus Methanol umkrystallisiert und bei 100° i. V. getrocknet; Abnahme gegen 4 Proc.

3,417, 4,088, 4,162 mg Subst.: 6,556, 7,870, 8,005 mg CO_2, 1,752, 2,127, 2,162 mg H_2O. — 3,114 mg Subst.: 0,343 ccm N_2 (22°, 717 mm). — 2,744 mg Subst.: 0,644 mg $BaSO_4$.

$C_{39}H_{51}O_{15}N_7S$ (889,9)	Ber.	C	52,63	H	5,78	N	11,02	S 3,60
$C_{39}H_{53}O_{15}N_7S$ (891,9)	„	„	52,51	„	5,99	„	11,00	„ 3,59
	Gef.	„	52,33	„	5,74	„	11,69	„ 3,22
	„	„	52,50	„	5,82		—	—
	„	„	52,67	„	5,84		—	—

Acetylbestimmung. 22,022, 16,207 mg Subst. (bei 100° i. V. getr.). Die abdestillierte Essigsäure verbrauchte 7,24, 5,34 ccm $^n/_{100}$-NaOH

$C_{39}H_{53}O_{15}N_7S$ (891,9)
Für 3 Acetyle Ber. 14,48 Gef. 14,15, 14,18.

Eine Acetylbestimmung des reinen Amanitins ergab kein Acetyl.

Molekulargewichtsbestimmung. 335,2, 217,0 mg Subst. in 19.63, 17,80 g Eisessig. $\Delta t = 0{,}062, 0{,}046°$.

Ber. M 890 Gef. M 1070, 1034.

Die etwas zu hohen Werte deuten auf Assoziation der in Eisessig gelösten Substanz.

Über die Nebensterine der Hefe. VII.

Zur Kenntnis des Zymosterins;

von *Heinrich Wieland*, *Fridolf Rath**) und *Willi Benend***).

(Eingelaufen am 17. Mai 1941.)

In der V. Mitteilung dieser Reihe[1]) wurde nachgewiesen, daß dem Zymosterin die Formel $C_{27}H_{43}OH$ zukommt, die dieses Sterin als ein Dehydro-cholesterin erscheinen läßt.

Von den beiden Doppelbindungen des Zymosterins ist nur die *eine* katalytisch hydrierbar, die zweite wird es, wenn sie unter der Wirkung von Chlorwasserstoff eine Verschiebung erfahren hat[2]). Das so entstehende „Zymostanol" konnte durch genauen Vergleich mit *Cholestanol* identifiziert werden.

Über die Lage der hydrierbaren Doppelbindung war durch Ozonisation leicht Aufschluß zu erhalten. Zymosterin lieferte dabei, wie W. Benend feststellte, 50 Proc. der zu erwartenden Menge an *Aceton*, Dihydro-zymosterin aber keines. Die reaktionsfähige Doppelbindung befindet sich demgemäß als Isopropylidengruppe $>C:C(CH_3)_2$ am Ende der Seitenkette.

Diese Lage der aktiven Doppelbindung hat W. Benend auch für das *Krypto*sterin bewiesen, worüber später berichtet wird.

Die Bestimmung der Lage der zweiten, inaktiven Doppelbindung im Zymosterin gestaltete sich schwieriger. Wir haben die Umlagerung des α-Zymostenols (Dihydro-zymosterin), sowohl an dem freien Sterin wie an seinem Benzoat genauer studiert. Neben β-Zymostenol-benzoat erhielten wir dabei, in etwa der gleichen Menge wie dieses, *Cholesterin-*

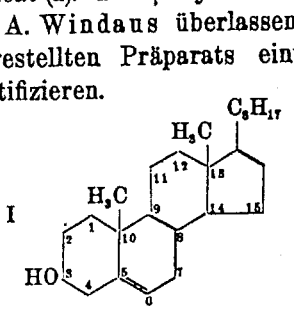
*) Dissertation Universität München 1941.

**) Dissertation Universität München.

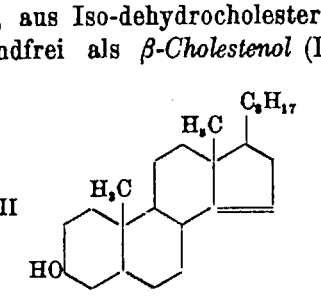
[1]) A. 530, 146 (1937).

[2]) Reindel u. Weickmann, A. 482, 120 (1930).

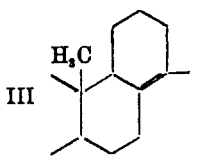
benzoat (I). Das *β*-Zymostenol konnten wir mit Hilfe eines von A. Windaus überlassenen, aus Iso-dehydrocholesterin dargestellten Präparats einwandfrei als *β-Cholestenol* (II) identifizieren.



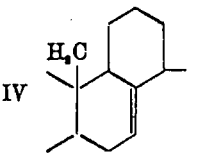
Cholesterin



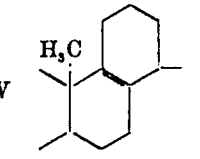
β-Cholestenol



α-Cholestenol



γ-Cholestenol



δ-Cholestenol

Die katalytische Verschiebung der Doppelbindung im *α*-Zymostenol verläuft also gleichzeitig nach 2 Richtungen, wobei sie in der Bildung der beiden stabilen, nicht weiter umlagerungsfähigen Isomeren ihren Abschluß findet.

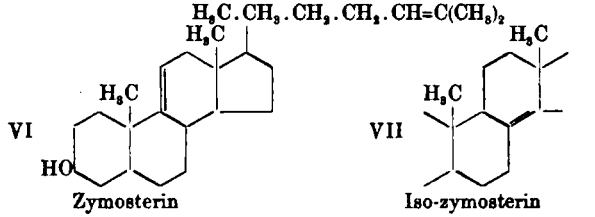
Welches ist nun die ursprüngliche Lage der Doppelbindung im *α*-Zymostenol? Durch die Arbeiten des Göttinger Laboratoriums sind die vier isomeren Cholestenole (II—V) und ihre gegenseitigen Beziehungen bekannt geworden[1]). *α*-Zymostenol ist mit keinem dieser Isomeren identisch. Sterische Isomerie mit IV oder V infolge geänderter Konfiguration an C_{14} ist wegen der Umlagerung von *α*-Zymostenol zu Cholesterin ausgeschlossen.

Da die Resistenz von *α*-Zymostenol gegenüber der katalytischen Hydrierung die Doppelbindung zwischen C_6 und C_7 ausschließt, bleibt keine andere Möglichkeit, als sie zwischen C_9 und C_{11} zu legen. Damit wäre die Passivität der Doppelbindung zu erklären und ebenso ließe sich der

[1]) Schenck, Buchholz u. Wiese, B. 69, 2696 (1936); Windaus, Linsert u. Eckhardt, A. 534, 22 (1938).

nach 2 Seiten gerichtete Weg der Umlagerung (zu I und II) verstehen.

Wir schlagen auf Grund dieser Ableitung für Zymosterin die Formel VI vor. Im α-Zymostenol ist die Doppelbindung der Seitenkette hydriert. Die katalytische Umlagerung zu Cholesterin (I) u. β-Cholestenol (II) braucht nicht erneut formuliert zu werden.



Zymosterin Iso-zymosterin

Nach Abschluß dieser Untersuchung erhielten wir Kenntnis von einer Veröffentlichung von B. Heath-Brown, J. M. Heilbron und E. R. Jones[1]). Diese Autoren haben die Lage der hydrierbaren Doppelbindung im Zymosterin ebenso wie wir bewiesen. Sie haben auch die Identität von Zymostanol mit Cholestanol festgestellt.

α-Zymostenol soll nach Ansicht der englischen Chemiker mit α-Cholestanol identisch sein und darum wird für Zymosterin auf eine Konstitution gemäß VII geschlossen. Diese Auffassung halten wir für irrtümlich. Dihydro-zymosterin, das in häufiger Wiederholung durch katalytische Hydrierung von Zymosterin in Essigester dargestellt und bis zum festen Schmelzpunkt umkrystallisiert war, besitzt andere Konstanten als die von Heilbron und Mitarbeitern angegebenen. Auch durch Hydrierung von Zymosterin-benzoat erhielten wir stets ein Benzoat von anderen Eigenschaften. Ebenso unterscheidet sich das Acetat unseres Dihydro-zymosterins, sei es durch direkte Hydrierung von Acetylzymosterin oder durch Acetylierung von Dihydrozymosterin gewonnen, scharf im Schmelzpunkt und Drehwert.

Wir stellen die Werte in der folgenden Tabelle einander gegenüber.

[1]) Chem. Soc. **1940**, 1882 (Nov.-Heft).

	Sterine Schmelzp.	$[\alpha]_D$	*Benzoat* Schmelzp.	$[\alpha]_D$	*Acetat* Schmelzp.	$[\alpha]_D$
Heilbron u. Mitarb.	119—120,	+ 20,8	109—111,	+ 6,4	77—78,	+ 7,6
Diese Untersuchg.	128—129,	+ 50	140—142, (klar bei 165)	+ 41	128—129,	+ 31,5

In den Konstanten von Zymosterin und seinen beiden Estern stimmen wir mit den englischen Autoren überein. Die Aufklärung der verschiedenen Ergebnisse bei der Hydrierung liegt in dem Einfluß des Lösungsmittels auf den Hydrierungsvorgang. Hydriert man in Eisessig oder wie Heilbron und Mitarbeiter in einer Mischung von viel Eisessig und wenig Äther, so werden die schon vorher von Reindel und auch von ihnen beschriebenen Dihydroverbindungen erhalten. In Essigester oder viel Äther und wenig Eisessig jedoch entstehen unsere Produkte. Sie lassen sich durch Schütteln mit Platin und Eisessig zu den schon bekannten Isomeren umlagern, die von Heilbron und Mitarbeitern als mit α-Cholestenol und seinen Estern identisch erkannt worden sind. Auch bei der Hydrierung in Eisessig kann man die von uns gefundenen Reaktionsprodukte erhalten, wenn man die Operation etwas vorzeitig unterbricht. Die Verschiebung der Doppelbindung erfolgt beim Zymosterin *nicht*, wie wir in Übereinstimmung mit Heilbron schon früher festgestellt haben.

Es steht demnach außer Zweifel, daß α-Cholestenol (Δ 8,14) nicht das primäre Hydrierungsprodukt von Zymosterin ist, sondern daß es erst durch katalytische Umlagerung aus dem wahren Dihydro-zymosterin entsteht. Die Konstitution von Zymosterin leitet sich also nicht von der des α-Cholestenols ab.

Zu der 9,11-Lage der trägen Doppelbindung im Zymosterin sind wir nicht durch direkten Beweis, sondern per exclusionem gelangt. Man sollte erwarten, daß die katalytische Verschiebung von da aus zuerst zur Lage Δ 8,9 führe und daß sich dann der Weg nach den Ringen B und C hin gable. Wenn dem so ist, sollte sich δ-Cholestenol (Δ 8,9, Formel V) zu den beiden Isomeren, β-Cholestenol

und Cholesterin umlagern lassen. Die geringe Materialmenge, die uns zur Verfügung stand, hat die Isolierung des Cholesterins bisher nicht gestattet.

Zur weiteren Charakterisierung des Zymosterins und des Dihydro-zymosterins wurden noch die entsprechenden Ketone, *Zymostadienon* und *Zymostenon* hergestellt. Beide ließen sich nach der Methode von Meerwein-Penndorf zu den Sterinen reduzieren. Im Falle des Zymostenons erhielt man neben Dihydro-zymosterin eine höher schmelzende Verbindung, die möglicherweise das an C_3 epimere Zymostenol darstellt.

Herr A. Windaus hat uns durch freundliche Überlassung von Iso-dehydrocholesterin und verschiedenen andern Substanzen die Identifizierung mehrerer von uns gefundener Stoffe sehr erleichtert.

Beschreibung der Versuche.

Ausgangsmaterial. Die Isolierung der einzelnen Sterine aus dem uns zur Verfügung stehenden Rohgemisch ist in der nachfolgenden Mitteilung [A. **548**, S. 34 (1941)] beschrieben. In weitaus vorherrschender Menge fällt dabei Zymosterin in Gestalt eines Benzoats an. Das rohe Benzoat wird mehrfach aus Aceton umkrystallisiert.

Man kann, wie W. Benend gefunden hat, bei ergosterinreichen Rohsterinen eine gute Vorreinigung durch fraktionierte Krystallisation aus *Cyclohexan* erreichen. Derartige Präparate liefern ein Benzoat, das schon nach einmaliger Krystallisation aus Aceton rein ist.

Zymosterin-benzoat erscheint anfangs in voluminösen, feinen Nadeln, die sich zu großen, harten, glasklaren Prismen umwandeln. Solange diese Prismen noch trüb sind, ist das Benzoat noch nicht rein. Schmelzp. 126—128° klar 138°.

$[\alpha]_D = +37°$; 43,24 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +1{,}60°$.

Zymosterin. Durch Verseifung aus dem Benzoat hergestellt, krystallisiert das Zymosterin aus Methanol in Form großer, glänzender Blätter. Schmelzp. 108—110°.

$[\alpha]_D = +49°$; 38,76 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +1{,}90°$.

Zymosterin-acetat. Das freie Sterin (500 mg) wurde in der üblichen Weise, durch 2-stündiges Kochen mit Essigsäureanhydrid, acetyliert.

Aus Aceton-Methanol (1 : 1) krystallisieren Blättchen. Schmelzp. 106 bis 108°.

$[\alpha]_D = +34°$; 32,98 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +1{,}12°$.

Katalytische Hydrierung von Zymosterin.

Zymostenyl-benzoat. 10 g Zymosterin-benzoat wurden in Essigester 4 Stunden lang mit PtO_2 hydriert. Für 1 H_2 ber. 460 ccm; Aufnahme 460 ccm (red.). Das Hydrierungsprodukt wird aus Aceton krystallisiert. Es kommt in glasklaren, dicken, schartigen Tafeln heraus, die 1—bis $1^1/_2$ cm an Länge erreichen. Schmelzp. 140—142°, klar 165°.

4,031 mg Subst.: 12,336 mg CO_2, 3,686 mg H_2O.

$C_{34}H_{50}O_2$ (490,7)	Ber.	C 83,21	H 10,27
	Gef.	„ 83,46	„ 10,23.

$[\alpha]_D = +41°$; 34,81 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +1{,}43°$.

Liebermann-Burchard (L.B.): violett, sehr lange blau, schmutzig blau, olivgrün.

Dihydro-zymosterin (*α-Zymostenol*). 1 g Zymostenylbenzoat (140—142°) wurde mit 10-proc. methylalkoholischem Kali 5 Stunden am Rückflußkühler gekocht und dann aufgearbeitet. Aus Methanol krystallisieren prachtvolle, glänzende Blätter. Schmelzp. 128—129°. (Das isomere Hydrierungsprodukt von Zymosterin vom Schmelzp. 120—121° krystallisiert in *Nadeln.*)

5,915 mg Subst. (bei 80° i. Hochv. getr.): 12,028 mg CO_2, 4,208 mg H_2O.

$C_{27}H_{46}O$ (386,6)	Ber.	C 83,87	H 11,99
	Gef.	„ 83,79	„ 12,03.

$[\alpha]_D = +50°$; 33,50 mg in 3 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +1{,}12°$.

L.B.: violett, sehr lange blau, schmutzig blau, olivgrün.

α-Zymostenol aus Zymosterin. 384 mg Zymosterin (108 bis 110°) wurden in Essigester 3 Stunden lang hydriert. Für 1 H_2 ber. 22,4 ccm; Aufnahme 22,3 ccm (red.). Aus Methanol krystallisieren große, glänzende Blätter. Schmelzpunkt 128—129°.

$[\alpha]_D = +49{,}6°$; 16,29 mg in 3 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +0{,}54°$.

Zymostenyl-acetat. 200 mg Zymostenol werden in der üblichen Weise acetyliert und aufgearbeitet. Aus Aceton–

Methanol (1:1) krystallisieren große, rhombische, dünne Platten. Schmelzp. 128—129°.

3,831 mg Subst. (bei 80° i. V. getr.): 11,405 mg CO_2, 3,869 mg H_2O.

$C_{29}H_{46}O_2$ (428,7)	Ber.	C 81,25	H 11,28
	Gef.	„ 81,19	„ 11,30.

$[\alpha]_D = +31{,}5°$; 62,41 mg in 3 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +1{,}31°$.

L.B.: violett, lange blau, schmutzig blau, olivgrün. Dieselbe Substanz wurde bei der katalytischen Hydrierung von Zymosterinacetat gewonnen.

Isomerisation von α-Zymostenyl-benzoat mit HCl.

15 g Zymostenyl-benzoat werden in 150 ccm trockenem Chloroform gelöst. Durch die Lösung wird während 8 Stunden ein trockener HCl-Strom geleitet. Nach dieser Zeit wird i. V. eingedampft und der Rückstand mit Methanol angerieben. Das entstehende Krystallisat wird scharf abgesaugt und mit eiskaltem Methanol gewaschen.

Aus Aceton krystallisiert *β-Cholestenyl-benzoat* in langen, glasklaren Nadeln. 2-mal aus Aceton umkrystallisiert, haben die Krystalle den Schmelzpunkt von 172—174°. [Lit.[1]) 168°]. Ausbeute 6 g.

$[\alpha]_D = +31°$; 56,13 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +1{,}73°$

(Lit.[1]) $[\alpha]_D = 32{,}5°$)

L.B.: violett, sehr lange blau, schmutzig blau, sehr langsam nach olivgrün. In allen Eigenschaften stimmte das Präparat mit einem zum Vergleich aus α-Cholestenyl-benzoat bereiteten (S. 28) überein.

„β-Zymostenol“ (β-Cholestenol). 3 g Benzoat wurden in der bekannten Weise verseift. Aus Methanol krystallisierten glänzende prismatische Nadeln, die bis zu 3 cm lang und etwa 1 mm dick sind. Schmelzp. 131—133°. [Lit.[1]): 130°].

3,690 mg Subst.: 11,352 mg CO_2, 3,891 mg H_2O.

$C_{27}H_{46}O$ (386,6)	Ber.	C 83,87	H 11,99
	Gef.	„ 83,90	„ 11,80.

[1]) Schenck, Buchholz u. Wiese, Ber. **69**, 2696 (1936).

Mischschmelzpunkt mit einem aus α-Cholestenol dargestellten Präparat ebenso.

$[\alpha]_D = +30°$ [Lit.[1]): $+34°$]; 35,85 mg in 2 ccm CCl_4H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +1{,}08°$.

β-Cholestenyl-acetat. 1 g des oben erhaltenen Sterins wird in der üblichen Weise acetyliert und aufgearbeitet. Aus Methanol–Aceton (1:1) krystallisieren schöne glänzende Nadeln vom Schmelzp. 90—92° [Lit.[1]): 91—92°]. Mischschmelzpunkt mit einem andern Präparat (S. 28) ebenso.

$[\alpha]_D = +22{,}8°$; 47,45 mg in 3 ccm CCl_4H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +0{,}72°$.

Cholesterin-benzoat. Aus den Aceton-Restlaugen vom β-Cholestenyl-benzoat kamen große, dicke rechteckige Tafeln heraus. Schmelzp. 143—145° klar 177°, beim Erkalten Farbenspiel. Mischschmelzpunkt mit Cholesterin-benzoat (aus Cholesterin) 144°. Ausbeute aus 15 g α-Zymostenylbenzoat 6 g.

$[\alpha]_D = -11°$; 37,11 mg in 3 ccm CCl_4H, 2 dm-Rohr, $\alpha = -0{,}27°$.

L.B.; rot, violett, blau, sehr lange dunkelgrün.

Cholesterin. 2 g des durch Umlagerung erhaltenen Benzoats werden verseift und nach der Aufarbeitung aus Methanol umkrystallisiert. Man bekommt so glänzende rhombische Tafeln vom Schmelzp. 145—147°. Mischschmelzpunkt mit Cholesterin 147°.

4,015 mg Subst.: 12,360 mg CO_2, 4,350 mg H_2O.

$C_{27}H_{46}O$ (386,6) Ber. C 83,87 H 11,99
Gef. „ 83,96 „ 12,12.

$[\alpha]_D = -32°$; 34,86 mg in 3 ccm CCl_4H, 2 dm-Rohr, $\alpha = -0{,}74°$.

L.B.: rot, violett, blau, sehr lange dunkelgrün.

Acetat. 500 mg des Sterins wurden acetyliert, das Reaktionsprodukt wurde aus Methanol–Aceton (1:1) umkrystallisiert. Nadeln vom Schmelzp. 112—114°. Mischschmelzpunkt mit Cholesterin-acetat 112°.

$[\alpha]_D = -39°$; 30,50 mg in 3 ccm CCl_4H, 2 dm-Rohr, $\alpha = -0{,}79°$.

Dibromid. 1 g des Sterins wurde in wenig Äther gelöst und von einer Mischung von 5 g Brom in 100 g Eis-

[1]) Vgl. Anm. 1, S. 25.

essig solange zugefügt, bis eine bleibende Gelbfärbung entstand. Das Dibromid scheidet sich in Nadeln aus. Aus Aceton krystallisieren verfilzte dünne Nadeln. Schmelzpunkt 121—124° unter Zers. Mischschmelzpunkt mit *Cholesterin-dibromid* 122°.

$[\alpha]_D = -46{,}2°$; 19,82 mg in 3 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = -0{,}61°$.

Dehydrierung. Schließlich wurde das aus Zymosterin erhaltene Cholesterin noch in *Cholestenon* übergeführt[1]). 1 g Substanz wurde mit 35 ccm Toluol, 15 ccm Cyclohexanon und 2 g Aluminium-isopropylat 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit 50 ccm 2n-H_2SO_4 durchgeschüttelt, dann entsäuert. Toluol und Cyclohexanon wurden durch Wasserdampfdestillation entfernt. Aus Methanol krystallisierten breite prismatische Nadeln. Schmelzp. 79—81°. Mischschmelzpunkt mit Cholestenon 79°.

$[\alpha]_D = +89°$; 50,99 mg in 3 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +3{,}02°$.

Die *Cholesterin-Derivate*, die zum Vergleich mit dem 2. Umlagerungsprodukt von α-Zymostenol bereitet wurden, hatten folgende Konstanten. Daneben sind diejenigen der Umlagerungsreihe angegeben.

			Aus α-Zymostenol	
Cholesterin . .	148—151,	$[\alpha_D]$ − 37	145—147,	$[\alpha]_D$ − 32
Benzoat. . . .	147—149, klar 179,	„ − 13	143—145, klar 177,	„ − 11
Acetat	114—115,	„ − 42,5	112—114,	„ − 39
Dibromid . . .	123—125,	„ − 46,2	121—124,	„ − 46,2
Cholestenon . .	79—81,	„ + 90,5	79—81,	„ + 89

Die Krystallform der Cholesterin-Derivate, sowie die Löslichkeit in den gebräuchlichen Lösungsmitteln und die Farbreaktion nach Liebermann-Burchard stimmten mit unsern Zymostenyl-Derivaten vollkommen überein.

3-stündige Isomerisation von α-Zymostenyl-benzoat mit HCl.

15 g Zymostenyl-benzoat werden in 150 ccm CCl_3H gelöst und, wie oben beschrieben, 3 Stunden mit HCl behandelt. Aus Aceton krystallisieren die bekannten langen Nadeln

[1]) Oppenauer, Rec. 56, 143 (1937).

des β-Cholestenyl-benzoats und zwar in einer Menge von 5,8 g = 40 Proc. d. Th. Schmelzp. 172—174°.

Als Restkrystallisation aus Aceton erhält man 6,3 g warzenförmige Krystalle, die bei 110° trübe schmelzen und bei 135° klar werden. Beim Erkalten der Schmelze zeigt sich ein schönes Farbenspiel von rot über grün nach blau.

Bei erneutem 8-stündigem Isomerisieren lieferten die Warzen beim Krystallisieren aus Aceton 0,5 g β-Cholestenyl-benzoat (172—174°) sowie 5,3 g Cholesterin-benzoat. Schmelzpunkt 143—145°, klar 177°.

Es geht aus diesem Versuch hervor, daß bei der Umlagerung zum Cholesterin (Δ 5,6) eine Zwischenstufe überschritten wird.

8-stündige Isomerisierung von α-Cholestenyl-benzoat mit HCl.

Um zu sehen, ob sich vielleicht neben der Umlagerung von α- zu β-Cholestenol auch Cholesterin auffinden lasse, wurden 250 mg α-Cholestenyl-benzoat wie oben 8 Stunden mit HCl isomerisiert und aufgearbeitet. Aus Aceton erhielt man zu 70 Proc. lediglich β-Cholestenyl-benzoat, das aus Aceton in schönen langen Nadeln vom Schmelzp. 169—171° krystallisierte.

$[\alpha]_D = +32°$; 22,18 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +0,71°$.

β-Cholestenol. 150 mg Benzoat wurden wie üblich verseift; aus Methanol krystallisieren große prismatische Nadeln vom Schmelzp. 131 bis 132°.

$[\alpha]_D = +31,8°$; 19,18 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +0,61°$.

β-Cholestenyl-acetat. Es wurden 80 mg β-Cholestenol acetyliert. Aus Aceton-Methanol (1 : 1) krystallisierten Nadeln vom Schmelzpunkt 90—92°.

$[\alpha]_D = +22°$; 18,17 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +0,40°$.

Katalytische Hydrierung der beiden Umlagerungsprodukte von Dihydro-zymosterin.

Umlagerungsprodukt I (β-Cholestenol). 112 mg Substanz (Schmelzp. 131—133°) nahmen in Essigester mit PtO_2 hydriert, in 2 Stunden, 6,7 ccm H_2 auf. Für *eine* Doppelbindung berechnet 6,5 ccm.

Aus Äthanol krystallisiert die Dihydroverbindung in Blättchen vom Schmelzp. 140—142°. Mischschmelzpunkt mit einem aus Cholesterin dargestellten Präparat von *Cholestanol* 141°. Farbreaktionen negativ.

4,015 mg Subst.: 12,240 mg CO_2, 4,377 mg H_2O.

$C_{27}H_{48}O$ (388,6) Ber. C 83,43 H 12,45 Gef. C 83,14 H 12,20.

$[\alpha]_D = +29°$; 32,61 mg in 3 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +0,63°$.

$[\alpha]_D$ für Cholestanol: + 28,4°.

Acetat. 30 mg des hydrierten Sterins wurden wie üblich acetyliert. Aus Methanol erhielt man verfilzte Nadeln, aus Aceton Prismen vom Schmelzp. 110—112°. Das aus Cholestanol bereitete Acetat schmolz bei 111—112°.

$[\alpha]_D = +18,3°$; 17,20 mg in 3 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +0,21°$.

$[\alpha]_D$ für Cholestanol-acetat: + 17,7°.

Benzoat. 40 mg des gesättigten Sterins wurden benzoyliert. Aus Aceton krystallisierten Prismen vom Schmelzp. 138—140° (klar bei 157°); beim Erkalten schwaches Farbenspiel. Mischschmelzpunkt mit *Cholestanol-benzoat* (Schmelzp. 139—141°) 138°.

$[\alpha]_D = +20,6°$; 27,20 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +0,56°$.

$[\alpha]_D$ für *Cholestanol-benzoat*: + 20,1°.

Umlagerungsprodukt II (Cholesterin). 100 mg des Acetats wurden in Essigester hydriert. Theorie 5,2 ccm; Aufnahme 5,4 ccm (red.) in 10 Stunden.

Aus Methanol krystallisieren verfilzte Nadeln vom Schmelzp. 110 bis 112°. Mischschmelzpunkt mit „Zymostanol"-acetat 110°, mit Cholestanol-acetat 111°.

$[\alpha]_D = +18°$; 38,5 mg in 3 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +0,46°$.

Die Umlagerung bei der Hydrierung von Zymosterin (W. B.)

Hydrierung von Zymosterin-acetat zu α-Cholestenyl-acetat: 5 g Zymosterin-acetat wurden unter H_2 mit 200 mg PtO_2 in 30 Proc. Eisessig und 70 Proc. Äther 5 Stunden lang in einer Birne geschüttelt. Die Hydrierung kam bereits nach $^3/_4$ Stunden zum Stillstand; der Wasserstoffverbrauch entsprach der berechneten Menge. Das Hydrierungsprodukt krystallisierte aus Methanol in strahlenförmig gemusterten Platten und zeigte den Schmelzp. 77—79°. Aus dem Acetat wurde das freie *α-Cholestenol* (Schmelzp. 121°), aus diesem das *Benzoat* (Schmelzp. 114—115°) dargestellt.

Hydrierung von Zymosterin-benzoat zu α-Cholestenyl-benzoat: 3 g Zymosterin-benzoat wurden mit 100 mg Pt in 30 Proc. Eisessig und 70 Proc. Äther hydriert. Es wurde im ganzen fünf Stunden lang

geschüttelt, obwohl die Wasserstoffaufnahme bereits nach $^3/_4$ Stunden beendet war. Das hydrierte Benzoat wurde aus Aceton krystallisiert und zeigte den Schmelzpunkt von 115°.

Hydrierung von Zymosterin-benzoat in Eisessig ohne Umlagerung. Wird die Hydrierung nach erfolgter Wasserstoffaufnahme abgebrochen, so kann man, selbst in Eisessig, das primäre Dihydro-zymosterin-benzoat erhalten.

2 g Zymosterin-benzoat wurden mit 100 mg Pt in 80 Proc. Eisessig und 20 Proc. Äther hydriert. Es wurde nur 1 Stunde lang geschüttelt. Das Hydrierungsprodukt hatte zunächst den Schmelzpunkt von 138°, der durch Umkrystallisieren der Substanz aus Aceton auf 140° erhöht werden konnte.

Umlagerung der primären Hydrierungsprodukte des Zymosterins in die α-Cholestenol-Reihe.

1. 250 mg Dihydro-zymosterin-benzoat vom Schmelzpunkt 140—141° wurden unter H_2 mit 100 mg Platin in 350 ccm Eisessig geschüttelt. Der Versuch lief 10 Stunden lang. Das Umlagerungsprodukt zeigte den Schmelzpunkt von 115° wie α-Cholestenyl-benzoat.

2. 500 mg α-Dihydro-zymosterin vom Schmelzp. 128 bis 129° wurden 5 Stunden unter Wasserstoff mit 100 mg Platin in 300 ccm Eisessig geschüttelt. Das Umlagerungsprodukt schmolz bei 121° und krystallisierte in Nadeln, nicht mehr in den charakteristischen Blättchen. $[\alpha]_D = +21{,}4°$.

Aus einem weiteren Versuch geht deutlich hervor, daß die fragliche Umlagerung ausschließlich in *Eisessig* vor sich geht.

10 g Zymosterin-benzoat vom Schmelzp. 126° wurden mit 400 mg Platin in 50 Proc. Essigester und 50 Proc. Äther hydriert. Nach 5 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen; die Lösung wurde jedoch noch weitere 15 Stunden geschüttelt. Die Aufarbeitung zeigte, daß das normale Dihydro-zymosterin-benzoat vom Schmelzp. 140° noch vorhanden war.

Versuch zur Umlagerung von Zymosterin.

1 g Zymosterin vom Schmelzp. 110° wurde 15 Stunden lang ohne Wasserstoff mit 200 mg Platin in Eisessig geschüttelt. Nach dieser Zeit waren keinerlei Anzeichen von einer Umlagerung zu bemerken; das Ausgangsmaterial wurde wieder zurückerhalten.

Die Ketone aus Zymosterin und Dihydro-zymosterin (W. B.)

Zymostadienon.

Die Dehydrierung der sekundären Alkoholgruppe im Zymosterin wurde auf 3 Wegen versucht und alle 3 Reaktionen lieferten, allerdings in recht verschiedener Ausbeute, das gleiche Zymostadienon, das von dem von Reindel und Weickmann[1]) beschriebenen erheblich abweicht.

1. 4 g Zymosterin wurden zusammen mit 50 ccm Cyclohexanon, 100 ccm Toluol und 4 g Aluminiumisopropylat 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurden etwa 50 ccm verdünnter Schwefelsäure zugesetzt und im Scheidetrichter das Toluol abgetrennt. Nachdem die Toluol–Cyclohexanonlösung neutral gewaschen war, wurde mit Wasserdampf so lange destilliert, bis klare Tropfen übergingen. Der im Kolben verbliebene Rückstand wurde in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde getrocknet, dann abdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkrystallisiert.

Ausbeute: 2,5 g Rohketon vom Schmelzpunkt 104—105° (60 Proc. d. Th.). Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +70°$. Die weitere Reinigung wurde über das Semicarbazon vorgenommen. In den Mutterlaugen war noch unverändertes Zymosterin.

2. 5 g Zymosterin, 80 ccm Aceton, 150 ccm Benzol und 5 g Aluminiumisopropylat wurden 10 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten der Reaktionslösung wurde mit 50 ccm verdünnter Schwefelsäure versetzt und die Benzollösung abgetrennt. Schließlich wurde die Benzollösung neutral gewaschen und dann i. V. eingedampft. Der Rückstand wurde aus Methanol umkrystallisiert.

Die 1. Krystallisation bestand aus fast reinem Zymosterin (2 g). Die 2. Krystallisation lieferte 2 g eines Krystallgemisches von etwa 50 Proc. Zymostadienon und 50 Proc. Zymosterin, worauf der Drehwert von + 62° schließen ließ. Durch die weitere Aufarbeitung über das Semicarbazon des Zymostadienons wurde dies bestätigt.

Die Ausbeute betrug also in diesem Versuch nur 20 Proc. d. Th.

3. 1 g Zymosterin wurde bei 300° mit 200 mg CuO portionsweise versetzt. Die Reaktionsdauer betrug etwa

[1]) A. **482**, 129 (1930).

15 Minuten. Das Reaktionsprodukt wurde in Methylalkohol aufgenommen und vom Kupferoxyd abfiltriert. Die Lösung wurde auf 25 ccm eingeengt; beim Erkalten krystallisierte ein gelblich weißes Pulver aus. Nach einmaligem Umkrystallisieren kam bereits fast reines Zymostadienon in weißen Nadeln heraus. Ausbeute: 30 Proc. d. Th.

Semicarbazon. Mit einer alkoholischen Semicarbazidlösung, aus 1,5 g Semicarbazid-chlorhydrat und 1,3 g Natriumacetat bereitet, wurde 1 g Zymostadienon 1 Stunde unter Rückfluß mit im ganzen 300 ccm Alkohol gekocht. Schon in der Kälte fällt das Semicarbazon als schleimiger Niederschlag aus, der sich beim Erhitzen zu Flocken zusammenballt. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und so zunächst das Semicarbazon vom Schmelzpunkt 225° (Zers.) erhalten. Durch 3-maliges Umkrystallisieren aus Alkohol konnte der Schmelzpunkt auf 230° erhöht werden. Die Löslichkeit des Semicarbazons beträgt etwa 1 g in 700 ccm siedendem Alkohol.

3,126 mg Subst.: 0,279 ccm N_2 (21°, 704 mm).

Ber. N 9,54 Gef. N 9,51.

Spaltung des Semicarbazons. Beim Erwärmen des Semicarbazons mit 25-proc. Schwefelsäure trat sofort Spaltung ein. Das erhaltene Keton wurde aus Methanol umkrystallisiert. Nach 2-maligem Umkrystallisieren wurde schließlich reines *Zymostadienon* erhalten, das bei 104—105° scharf schmolz. Der Schmelzpunkt blieb auch bei weiterem Umkrystallisieren konstant. Das Keton krystallisiert in feinen langen Nadeln. Reindel und Weickmann (a. a. O.) beschreiben ein durch energische Oxydation von Zymosterin mit Chromsäure in sehr geringer Ausbeute gewonnenes Keton vom Schmelzp. 162—164°.

400 mg Subst.: 12,377 mg CO_2, 3,902 mg H_2O.

$C_{27}H_{42}O$ (382) Ber. C 84,59 H 11,22 Gef. C 84,39 H 10,93.

Spez. Drehung. 22,45 mg Substanz in 3 ccm Chloroform, 2 dm-Rohr,

$\alpha = +1{,}13°$. $[\alpha]_D^{20} = +75{,}5°$.

Zymostenon. 3,7 g Dihydro-zymosterin wurden mit 100 ccm Toluol, 60 ccm Cyclohexanon und 4 g Aluminiumisopropylat 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes geschah in der gleichen Weise, wie sie beim Zymostadienon beschrieben wurde. Als Hauptkrystallfraktion wurden etwas über 2 g Roh-Zymostenon erhalten, das den Schmelzpunkt von 120—122° aufwies. Dem Drehwert

von $\alpha = +67{,}5^{\circ}$ nach zu urteilen befanden sich in dem Roh-Zymostenon noch etwa 15 Proc. des unveränderten Ausgangsmaterials, was auch die weitere Reinigung über das Semicarbazon bestätigte.

Semicarbazon. 0,6 g Roh-Keton wurden mit etwas mehr als der berechneten Menge alkoholischer Semicarbazidlösung versetzt. Nach kurzem Aufkochen fiel ein schleimig weißer Niederschlag aus.

Das Semicarbazon des Zymostenons schmolz bei 243° (Zers.).

Die *Spaltung* wurde wieder durch Erwärmen des Semicarbazons mit 25-proc. Schwefelsäure durchgeführt. So wurde reines *Zymostenon* aus Methylalkohol in langen Nadeln erhalten. Schmelzp. 124—125°.

3,806 mg Subst. (bei 80° i. V. getr.): 11,721 mg CO_2, 3,950 mg H_2O.

$C_{27}H_{44}O$ (384) Ber. C 84,37 H 11,48 Gef. C 83,99 H 11,63.

26,92, 31,85 mg Subst. in je 3 ccm Chloroform, $\alpha = +1{,}29$, 1,50°.

$[\alpha]_D^{20} = +71{,}5^{\circ}$, $+70{,}5^{\circ}$.

Reduktion von Zymostenon nach Meerwein-Ponndorf

500 mg Zymostenon wurden mit 20 ccm Isopropylalkohol, 40 ccm Toluol und 1 g Aluminiumisopropylat 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten der Reaktionslösung wurde das überschüssige Aluminiumisopropylat mit 20 ccm verdünnter Schwefelsäure gespalten. Darauf wurde die Toluollösung entsäuert und i. V. eingedampft. Der Rückstand krystallisierte aus Methanol in durchscheinenden Prismen. Ausbeute fast 400 mg. Der Schmelzpunkt war unscharf von 140—147°. $[\alpha]_D = +48^{\circ}$. Diese Substanz wurde aus Methanol umkrystallisiert und schmolz dann bei 130—135°. Nach weiterem 2-maligem Umkrystallisieren war der Schmelzpunkt scharf bei 128–129°; spezifische Drehung $[\alpha]_D = +50^{\circ}$. Es handelt sich also um reines *Dihydro-zymosterin.* Die Mutterlaugen der Krystallfraktion vom Schmelzp. 140—147° wurden eingeengt und zur Krystallisation stehen gelassen. Es krystallisierte bald die andere Komponente des ursprünglichen Reduktionsproduktes in Nadeln aus. Schmelzp. 152 bis 154°. Dieser Stoff wurde noch 2-mal aus Methanol umkrystallisiert und so der Schmelzp. 155—156° erreicht.

Spec. Drehung $[\alpha]_D = +49^{\circ}$. Die Substanz bedarf noch genauerer Untersuchung.

Die Nebensterine der Hefe. VIII.

Zur Konstitution von Ascosterin, Faecosterin, Episterin und Neosterin;

von *Heinrich Wieland*, *Fridolf Rath**) und *Horst Hesse***).

(Eingelaufen am 17. Mai 1941.)

Die vier in der Überschrift genannten Sterine sind bereits vor längerer Zeit aus der Hefe isoliert und kurz beschrieben worden[1]). Die ausführliche Untersuchung des Zymosterins[2]) hat die Möglichkeit gegeben, im präparativen Trennungsgang diese spärlicher auftretenden Begleiter in der für ein genaueres Studium erforderlichen Menge zu erfassen. Es ist nicht nur die einwandfreie Sicherstellung ihrer Existenz, sondern in der Hauptsache auch die Ermittlung ihrer Konstitution möglich gewesen.

1. Ascosterin und Faecosterin.

Das erste dieser beiden Sterine ist von den hier untersuchten das einzige, über das nach seiner Isolierung noch einige ergänzende Angaben gemacht worden sind[3]). Durch quantitative Verseifung seiner Ester wurden Werte erhalten, die zusammen mit den Analysen nicht sehr genau auf eine Formel $C_{27}H_{43}OH$ schließen ließen. Von den festgestellten 2 Doppelbindungen war eine katalytisch hydrierbar, die zweite konnte mit Benzopersäure nachgewiesen werden.

Zahlreiche Neubestimmungen des Verseifungsäquivalents von Ascosterin-benzoat haben nun scharf und eindeutig zur Formel $C_{28}H_{45}OH$ für *Ascosterin* geführt, womit sich dieses Sterin der Reihe des *Ergosterins* zuordnet. Diese Beziehungen werden dadurch klargestellt, daß *Dihydro-ascosterin* als identisch mit *α-Ergostenol* (I) erkannt wurde.

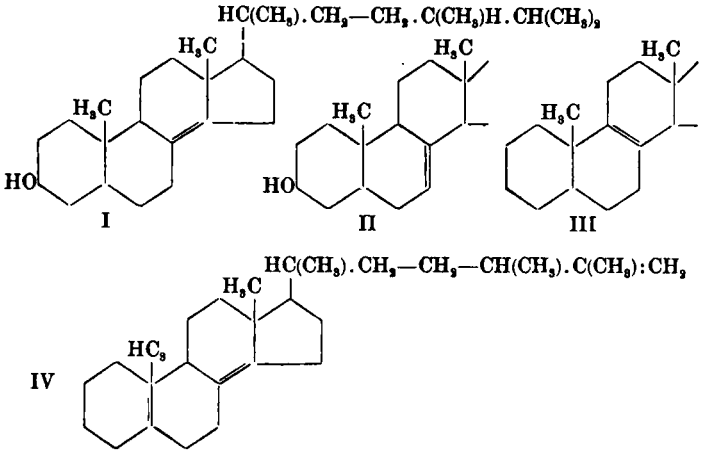
*) Dissertation Universität München 1941.

**) Dissertation Universität München 1939.

[1]) A. **473**, 302 (1929); **482**, 36 (1930).

[2]) A. **548**, 19 (1941).

[3]) A. **530**, 146 (1937).



Auf die Lage der hydrierbaren Doppelbindung hat das Ergebnis der Ozonspaltung einen Hinweis gegeben. Es wurde dabei aus dem, wie sich zeigen wird, dem Ascosterin sehr nahestehenden Faecosterin zu 30 Proc. der zu erwartenden Menge *Formaldehyd* abgespalten, ein Beweis für eine an der Seitenkette haftende Methylengruppe. Wir können leider vorerst nicht entscheiden, welche der 3 Methylgruppen für deren Bildung in Frage kommt. Wenn wir sie in der Formulierung ans Ende der Kette setzen, so liegt hierfür keinerlei Beweis vor.

Das *Faecosterin*, von dem die in der I. Mitteilung angegebenen Konstanten durchaus bestätigt werden konnten, ist mit Ascosterin isomer und gehört ebenfalls der *Ergosterin*-reihe an.

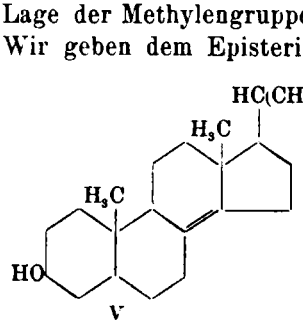
Von seinen beiden Doppelbindungen ist, ebenso wie beim Ascosterin, nur die eine hydrierbar, und zwar entsteht dabei unter Aufnahme von genau einem Mol Wasserstoff auch *α-Ergostenol*. Durch Ozon wird aus Faecosterin wie schon erwähnt *Formaldehyd* abgespalten. Man könnte annehmen, daß sich Ascosterin und Faecosterin durch die verschiedene Lage der Doppelbindung in der Seitenkette voneinander unterschieden. Aber das ist nicht der Fall. Es gelingt vielmehr, Ascosterin durch Schütteln mit Platin-

schwarz zu Faecosterin umzulagern, eine Reaktion, die für γ- und δ-Cholestenol[1]) und γ-Ergostenol[2]) charakteristisch ist. Somit ist dem Ascosterin Formel II oder III, dem Faecosterin aber Formel IV zu geben. Es besteht nur noch Unsicherheit in der Lage der Doppelbindung in der Seitenkette.

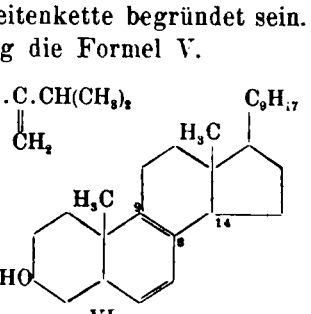
2. Episterin.

Ebenso wie die beiden zuvor behandelten Sterine ist auch das von Wieland und Gough[3]) im Jahr 1930 entdeckte Episterin sowohl von H. Hesse wie von F. Rath wieder aus dem Gemisch der Nebensterine von Hefe isoliert worden. Auch dieses Sterin ist nach dem Ergebnis der quantitativen Esterverseifung in die Ergosteringruppe einzugliedern, und zwar ist es ebenso wie seine beiden Vorgänger ein *Dihydroergosterin* $C_{28}H_{45}OH$.

Wie dort ist eine der beiden Doppelbindungen katalytisch hydrierbar, wie dort entsteht dabei *α-Ergostenol*. Beim Schütteln mit Platinschwarz wird Episterin *nicht* verändert: die reaktionsträge Doppelbindung liegt demnach in 8,14, genau wie beim Faecosterin. Auch entsteht bei der Ozonisierung von Episterin, und zwar in größerer Menge als beim Faecosterin *Formaldehyd*. Die Isomerie zwischen diesen beiden Sterinen kann nur auf einer verschiedenen Lage der Methylengruppe in der Seitenkette begründet sein. Wir geben dem Episterin vorläufig die Formel V.



V



VI

[1]) Windaus u. Langer, A. **508**, 105 (1934); Windaus, Linsert u. Eckhardt, A. **534**, 22 (1938).

[2]) Schenk, Buchholz u. Wiese, B. **69**, 2696 (1936).

[3]) A. **482**, 36 (1930).

3. Neosterin.

Dieses Sterin ist schon in der I. Mitteilung[1]) beschrieben. Es stimmt in der Farbreaktion mit *Ergosterin* überein und enthält wie dieses 3 Doppelbindungen. In den Schmelzpunkten und den Drehwerten sind aber Neosterin, sowie sein Acetat und Benzoat von Ergosterin und dessen Derivaten sehr scharf unterschieden. Die Übereinstimmung, die auch in der U.V.-Absorption besteht[2]), brachte R. K. Callow[3]) zu der Mutmaßung, daß im Neosterin eine Molekülverbindung von Ergosterin und α-Dihydroergosterin vorliege.

Das Neosterin ist im Gange der vorliegenden Untersuchung von F. Rath wieder aufgefunden worden, und zwar im wesentlichen mit den gleichen, von den in der I. Mitteilung gefundenen wenig abweichenden Konstanten für das Sterin sowie sein Acetat und Benzoat. Um die Vermutung von Callow zu widerlegen, haben wir Gemische von 80 und 90 Proc. Ergosterin mit 20 und 10 Proc. α-Dihydroergosterin und auch solche der Benzoate aus Aceton wiederholt umkrystallisiert. Die einheitlich aussehenden Krystallisationen schmolzen unscharf und änderten den Schmelzpunkt bei jeder Wiederholung der Krystallisation, wie dies auch Callow bei der Mischung der Sterine beobachtet hat. Die Annahme von Callow ist damit vollkommen ausgeschlossen.

Bei der Spaltung mit Ozon liefert Neosterin in 44-proc. Ausbeute *Methyl-isovaler-aldehyd* $O{:}CH.CH(CH_3).CH(CH_3)_2$. Es enthält also eine Doppelbindung an der gleichen Stelle wie Ergosterin. Die katalytische Hydrierung führt, wenn sie nach Aufnahme von einem Mol Wasserstoff unterbrochen wird, zu *α-Dihydroergosterin*, nach Aufnahme eines weiteren Mols zu *α-Ergostenol*. In diesen Reaktionen deckt sich das Verhalten von Neosterin auch vollkommen mit dem des Ergosterins. Dasselbe gilt für die Farbreaktionen. Die nachstehende Tabelle zeigt aber mit aller Deutlichkeit, daß die beiden Sterine verschieden sind, und daß daher im Neosterin ein *Iso-ergosterin* vorliegen könnte. Besonders charakteristisch sind die Unterschiede in den Drehwerten.

[1]) A. **473**, 310 (1929). [2]) Wieland u. Gough, A. **482**, 41 (1930).
[3]) Bioch. J. **25**, 87 (1931).

	Schmelzp.	$[\alpha]_D$	*Benzoat* Schmelzp.	$[\alpha]_D$	*Acetat* Schmelzp.	$[\alpha]_D$
Ergosterin . . .	163	− 133	168—170	− 88[1])	173[2])	− 90[3])
Neosterin (Asano)	164—165	− 105	173—175	− 50,6	173—174	
Neosterin (Rath)	164—165	− 104	171—173	− 42	173—174	− 66,7
α-Dihydroergosterin (Δ 8, 14)	172—174	− 20	192—195	− 12,5	180—181	− 21

Liegt im Neosterin wirklich ein *Iso-ergosterin* vor, so kommt vor allen anderen die Formel VI dafür in Betracht, aus der sich die untersuchten Reaktionen leicht erklären lassen. Dies würde auch für ein an C_{14} epimeres Ergosterin gelten. Das Iso-ergosterin VI hat die Lage der konjugierten Doppelbindungen mit dem *Iso-dehydrocholesterin*[4]) gemeinsam. Wie dieses sollte sich Neosterin mit Natrium und Alkohol zu dem dem δ-Cholestenol entsprechenden Ergostadienol (Δ 8,9-22,23) reduzieren lassen. Dieser Versuch soll ausgeführt werden, sobald wir wieder im Besitz von dem schwer zugänglichen Material sein werden. Bis dahin können wir die Auffassung nicht widerlegen, Neosterin sei eine sehr beständige Molekularverbindung von 6—8 Molen Ergosterin und einem Mol eines Dihydro-ergosterins von sehr niedrigem Drehwert, das jedoch mit α-Dihydro-ergosterin *nicht* identisch sein kann. Das Gefüge einer solchen Molekülverbindung müßte so fest sein, daß es in den Estern erhalten bliebe.

Übrigens können wir den Befund von Callow über das Vorkommen von *α-Dihydroergosterin* unter den Sterinen der Hefe bestätigen; wir haben diese Substanz jetzt auch isoliert.

Beschreibung der Versuche.

Isolierung und Trennung der Sterine.

Die von uns verarbeiteten Rückstände enthielten die Rohsterine in Gestalt einer braunen Krystallmasse, die von

[1]) Callow, Bioch. J. **25**, 80 (1931).
[2]) Windaus, Nachr. Ges. Wiss. Göttingen 1928, 202.
[3]) Bills u. Honeywell, J. Biol. Chem. **80**, 21 (1928).
[4]) Windaus, Linsert u. Eckhardt, A. **534**, 22 (1938).

Schmieren durchsetzt war. Es wurden jeweils 500 g dieses Materials in 300 ccm Äther heiß gelöst. Zu dieser Lösung fügte man 1 Liter Methylalkohol und dampfte die Hauptmenge des Äthers auf dem Dampfbad ab. Nach 1-tägigem Stehen hatten sich etwa 150 g schön krystallisierter Substanz vom Aussehen des Zymosterins abgeschieden.

Benzoylierung. Dieses Rohsterin wurden in Mengen von 200 g in je 600 g Pyridin gelöst und unter mechanischer Rührung mit 200 g Benzoylchlorid, das man langsam zufließen ließ, benzoyliert. Durch Außenkühlung sorgte man dafür, daß die Temperatur von 15° nicht überschritten wurde. Man ließ das Reaktionsgemisch noch einige Stunden bei Raumtemperatur stehen und fällte dann die Rohbenzoate durch Eingießen der Lösung in Eiswasser aus, wobei lebhaft gerührt wurde. Die gut gewaschenen Rohbenzoate werden in dünner Schicht mehrere Tage an der Luft getrocknet, fein gepulvert und aus Aceton umkrystallisiert. Die Mutterlaugen der einzelnen Krystallisationen werden durch Eindampfen erschöpfend aufgearbeitet. Man erhielt auf diese Weise 700 g krystallisierter Rohbenzoate vom Schmelzpunkt zwischen 110 und 150°.

Trennung der Benzoate. 300 g dieser Benzoate wurden in 4 Litern Aceton 1 Stunde lang unter Rückfluß gekocht; die Lösung, die nur einen kleinen Teil des Einsatzes aufgenommen hatte, überließ man über dem Ungelösten einer langsamen Krystallisation. Man wartete so lange, bis das zuerst in feinen Nadeln erschienene *Zymosterinbenzoat* sich zu derben Prismen oder Warzen umgeformt hatte, was meist 1—2 Tage in Anspruch nahm; dann dekantierte man unter Umschütteln das leichtere feine Krystallpulver von den schweren Krystallen ab unter Benutzung der Mutterlauge zum Nachspülen. Der abgegossene Anteil wurde von dem Krystallpulver abgesaugt und mit den abgesaugten Benzoaten wurde die Operation des Auskochens mit Aceton in der geschilderten Weise wiederholt, so oft, bis schließlich die gesamte Substanz in Lösung gegangen war. Dazu war eine 6—8-fache Wiederholung notwendig. Die geschilderte Abscheidung von Zymosterinbenzoat erfolgte nur in den 4 ersten Auskochungen.

Die Mutterlaugen der einzelnen Krystallisationen wurden eingedampft. Die dabei erhaltenen Krystallisationen wurden in der gleichen Weise weiterbehandelt, wie dies oben be-

schrieben ist. Der feinkrystalline Niederschlag, der neben Zymosterinbenzoat auch hier gebildet war, wurde zusammen mit demselben Material aus den späteren Auskochungen verarbeitet.

Trennung von Zymosterin und Episterin. Die Benzoate dieser beiden Sterine krystallisieren gemeinsam in warzenartigen häufig verwachsenen Formen. Zur Trennung löste man in viel Aceton und überließ die in der Hitze nicht gesättigte Lösung erschütterungsfrei und langsam der Krystallisation. Dabei kamen die beiden Benzoate in deutlich verschiedenen Krystallformen heraus: Das weitaus vorherrschende Zymosterinbenzoat in einzelnen derben Prismen. Das Episterinbenzoat hatte sich einigen dieser Prismen in sternförmig gruppierten Nadeln aufgesetzt; diese Nester ließen sich leicht auslesen. Sie bildeten schon ein ziemlich reines Präparat vom Schmelzp. 153—155°. Die weitere Reinigung wird auf Seite 46 beschrieben.

Die Isolierung von Ascosterin und Faecosterin. Die Benzoate dieser beiden Sterine befinden sich, noch im Gemisch mit viel Zymosterinbenzoat, in den Anteilen feinkrystalliner Substanz, die aus den Mutterlaugen der Acetonauszüge angefallen waren. Die Trennung, die schwierig ist, wurde in der Weise durchgeführt, daß man die aus heißgesättigter Acetonlösung entstandene Krystallisation durch mehr oder weniger langes Stehenlassen der Umwandlung in die Prismen des Zymosterinbenzoats überließ. Auch hier wurde wieder von feinkrystallinem Material abgetrennt. Beim Einengen der Mutterlaugen auf die Hälfte gelangte man schließlich zu einer Krystallisation, die meist aus einem Gemisch von feinen Nadeln und dünnen Blättchen bestand, die aber die charakteristische Umwandlung des Zymosterinbenzoats nicht mehr zeigte und die auch einen höheren Schmelzpunkt als dieses besaß. Charakteristisch war das Fehlen der trüben Schmelze, die dem Zymosterinbenzoat eigen ist. Erneute Umkrystallisation aus Aceton erlaubte die Trennung von Ascosterin- und Faecosterinbenzoat, die hier gemeinsam auftreten. Wenn man aus einer in der Hitze nicht gesättigten Lösung — 40 g in 3 Litern — lang-

same Krystallisation eintreten läßt, gelingt es häufig, das in einheitlichen Nadeln erscheinende *Faecosterinbenzoat* zu fassen. Aus den eingeengten Mutterlaugen krystallisiert dann in dünnen Blättern *Ascosterinbenzoat*. Diese Blätter wandeln sich je nach dem Grad ihrer Reinheit mehr oder weniger schnell in rechteckige Tafeln um.

Neosterin und α-Dihydro-ergosterin. Die Benzoate dieser beiden Sterine erhält man aus den beiden letzten Auskochungen. Es krystallisieren lange Nadeln, die mit Blättchen vermischt sind und von denen sich auch nach 5-tägigem Stehen nichts in die harten Zymosterinbenzoat-Krystalle umwandelt. Dieses Krystallgemisch wurde erneut aus Aceton umkrystallisiert. Nach 1-tägigem Stehen waren große glänzende Blätter entstanden (180—183°), die sich nach weiterem Reinigen als *α-Dihydro-ergosterinbenzoat* erwiesen. Beim Einengen der Restlaugen auf die Hälfte erhielt man glasklare rechteckige Blättchen vom Schmelzp. 171—173°. Drehwert und positive Farbreaktion nach Rosenheim deuteten auf *Neosterinbenzoat*. Beim weiteren Einengen der Restlaugen konnten noch geringe Mengen *Ergosterinbenzoat* isoliert werden.

Ascosterin.

Aus den Restlaugen des Faecosterin-benzoats kommen beim Einengen dünne quadratische Blättchen, die sich nach einigem Stehen in dicke Tafeln umwandeln. Ist das Ascosterin-benzoat reiner, kommen die dicken Tafeln, die bis zu 0,7 cm lang werden und zu Drusen verwachsen sind, sofort. Durch mehrfaches Umkrystallisieren aus Aceton brachten wir das *Ascosterin-benzoat* auf den Schmelzp. 128—130° [frühere Werte 130—131°[1]), 135—136°[2])].

$[\alpha]_D = +37{,}8°$ (früher 37° und 41,1°); 26,7 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +1{,}01°$.

Das Benzoat wurde in der üblichen Weise verseift und aufgearbeitet. Aus Methanol krystallisiert das *Ascosterin* in Blättchen. Schmelzp. 140—142° (früher 141—142°, 146—147°).

$[\alpha]_D = +45°$ (+ 45°); 32,22 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +1{,}45°$.

---

[1]) A. **473**, 309 (1929). [2]) A. **530**, 150 (1937).

Quantitative Verseifung von Ascosterin-benzoat (H. H.).

Die ausgewogene Substanz wurde mit 50 ccm $^n/_{10}$-*propyl*-alkoholischem KOH die angegebene Zeit lang unter Rückfluß gekocht.

mg Subst.	Kochzeit in Stunden	ccm $^n/_{10}$-KOH	Mol.-Gew.	Ber. für $C_{35}H_{50}O_2$
534,5	2,0	10,65	502	502
608,1	3,0	12,16	501	
450,3	3,5	9,60	501	
573,9	3,2	11,43	502	
401,6	3,7	8,02	501	

Katalytische Hydrierung von Ascosterin.

543,8 mg Ascosterin-benzoat wurden in Eisessig mit PtO_2 hydriert. Statt 24,2 ccm für 1 F wurden 24,6 ccm (red.) in 4 Stunden aufgenommen. Aus Eisessig krystallisiert das Hydrierungsprodukt in kleinen prismatischen Platten vom Schmelzp. 133—135°. Mischschmelzp. mit *α-Ergostenyl-benzoat* 134°.

$[\alpha]_D = +3{,}2°$; 12,28 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +0{,}04°$.

Farbreaktion wie α-Ergostenyl-benzoat; kurz violett, lange blau, schließlich olivgrün.

Zum Vergleich wurde Ergosterin-benzoat in der gleichen Weise hydriert. H_2-Aufnahme für 3 g 278 ccm, ber. 269. Das aus *Eisessig* umkrystallisierte Hydrierungsprodukt hatte den Schmelzp. 136—138°. [Schmelzpunkt nach Reindel[1]) 118—120°].

3,780 mg Subst.: 11,516 mg CO_2, 3,520 mg H_2O.

$C_{35}H_{52}O_2$ (504,8) Ber. C 83,28 H 10,38
Gef. „ 83,09 „ 10,42.

$[\alpha]_D = +0{,}4°$.

250 mg des Benzoats wurden wie üblich verseift und aufgearbeitet. Aus Eisessig krystallisieren feine Nadeln vom Schmelzp. 134—135°. Mischschmelzpunkt mit *α-Ergostenol* 133°. Dieses, aus α-Ergostenyl-benzoat dargestellt, hatte Schmelzp. 132—134°, $[\alpha]_D = +9°$.

$[\alpha]_D = +15{,}8°$; 15,13 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +0{,}24°$.

[1]) A. **466**, 131 (1928).

Ein Präparat von gleichen Eigenschaften wurde durch *direkte Hydrierung* von *Ascosterin* erhalten.

4,005 mg Subst. (bei 80° i. Hochv. getr.): 12,325 mg CO_2, 4,355 mg H_2O.
$C_{28}H_{48}O$ (400) Ber. C 83,91 H 12,09 Gef. C 83,93 H 12,17.

Acetat von „Dihydro-ascosterin". 50 mg der Substanz wurden acetyliert. Aus Eisessig krystallisierten glänzende Blättchen vom Schmelzp. 105—107°. Mischschmelzpunkt mit *α-Ergostenyl-acetat*, das vom Ergosterin aus dargestellt war, 107°. Dieses schmolz bei 108—110°; $[\alpha]_D = -0{,}9°$.

$[\alpha]_D = 0°$; 27,34 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = 0{,}00°$.

Keton. 50 mg „Dihydro-ascosterin" wurden nach der von Reindel[1]) für α-Ergostenol gegebenen Vorschrift mit CrO_3 oxydiert. Aus Methanol krystallisierten kurze Nadeln vom Schmelzp. 131—133° (R. 131—132°). Mischschmelzpunkt mit *α-Ergostenon* 132°. Ein von uns aus α-Ergostenol dargestelltes Präparat hatte Schmelzp. 132—133°, $[\alpha]_D = +37{,}6°$.

$[\alpha]_D = +36{,}0°$ (R. 38,8°); 12,52 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +0{,}45°$.

Isomerisierung von Ascosterin zu Faecosterin.

100 mg Ascosterin-benzoat (128—130°) wurden 1 Stunde in Essigester unter Stickstoff mit fein verteiltem Platin geschüttelt. Nach Abdampfen des Essigesters wurde aus Aceton umkrystallisiert. Krystallform: glänzende Blättchen wie Faecosterin-benzoat. Schmelzp. 142—143° (*Faecosterin-benzoat* 144—146°) Mischschmelzp. 143°.

$[\alpha]_D = +34°$ (34°); 21,18 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +0{,}72°$.

60 mg des umgelagerten Benzoats wurden wie üblich verseift. Aus Methanol krystallisierte das Sterin in Blättchen vom Schmelzp. 159—161°. Mischschmelzpunkt mit *Faecosterin* (Schmelzp. 160—162°) bei 160°.

$[\alpha]_D = +41{,}5°$ (+ 42°); 19,52 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +0{,}81°$.

Acetat. 30 mg des Sterins wurden acetyliert. Aus Aceton–Methanol (1:1) erschienen Blättchen vom Schmelz-

[1]) a. a. O.

punkt 159—161°. *Faecosterin-acetat* hat den gleichen Schmelzpunkt.

$[\alpha]_D = +20°$ (+ 20°); 17,50 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +0{,}35°$.

Faecosterin.

Nach Abtrennung der schwer löslichen Benzoate wurde *Faecosterin-benzoat* nach dem auf S. 40 beschriebenen Arbeitsgang erhalten. Es krystallisiert aus Aceton in 2 Krystallformen, in Nadeln und in Blättchen. Der Schmelzpunkt des reinsten Benzoats aus Aceton liegt bei 144—146°.

$[\alpha]_D = +34°$; 24,42 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +0{,}83°$.

In der I. Mitteilung wurde der Schmelzpunkt mit 144—146°, der Drehwert zu + 34,7° angegeben.

Faecosterin. 3 g Faecosterin-benzoat werden in der üblichen Weise verseift. Aus Methanol krystallisiert das Faecosterin in Blättchen vom Schmelzp. 160—162° (früher 161—163°).

$[\alpha]_D = +42°$ (früher + 42,1°); 25,72 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +1{,}08°$.

Faecosterin-acetat. 500 mg Faecosterin wurden wie üblich acetyliert. Aus Aceton--Methanol (1:1) krystallisiert das Faecosterin-acetat in Blättchen vom Schmelzp. 159 bis 161° (frühere Angabe: 159—161°).

$[\alpha]_D = +20°$; 26,48 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +0{,}53°$.

Quantitative Verseifung von Faecosterin-benzoat (H. H).

mg Subst.	Kochzeit in Stunden	ccm $^n/_{10}$-KOH	Mol.-Gew.	Ber. für $C_{35}H_{50}O_2$
444,0	2,5	8,87	500	502
535,2	3,0	10,70	500	
625,3	3,25	12,47	502	

Katalytische Hydrierung von Faecosterin.

117 mg Faecosterin wurden mit 100 mg PtO_2 in Eisessig hydriert. Dauer 4 Stunden. Für 1 ⊐ ber. Aufnahme: 6,58 ccm; gef. 6,78 ccm.

Aus Eisessig erhielt man Nadeln vom Schmelzp. 128—131°. Mischschmelzpunkt mit α-Ergostenol 131°; Farbreaktion nach Liebermann genau wie bei diesem.

$[\alpha]_D = +11{,}8°$; 14,84 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +0{,}175°$.

Hydrierung von Faecosterin-benzoat.

a) 181 mg Faecosterin-benzoat wurden in Eisessig mit PtO_2 hydriert. Statt 8,06 ccm H_2 wurden 8,42 ccm (red.) in 6 Stunden aufgenommen.

Aus Eisessig krystallisiert das Hydrierungsprodukt in kleinen prismatischen Platten. Schmelzp. 134—136°. Mischschmelzpunkt mit *α-Ergostenyl-benzoat* 135°.

$[\alpha]_D = +3°$; 21,35 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +0{,}06°$.

b) 93,5 mg Faecosterin-benzoat wurden in Essigester hydriert. In 1 Stunde waren 4,15 ccm (red.) Wasserstoff aufgenommen; ber. 4,05 ccm. Schmelzp. 133—135°.

Acetat. 50 mg des aus Faecosterin erhaltenen Hydrierungsproduktes wurden acetyliert. Aus Eisessig krystallisieren glänzende Blättchen vom Schmelzp. 108°. Mischschmelzpunkt mit *α-Ergostenyl-acetat* 108°.

3,477 mg Subst. (bei 80° i. Hochv. getr.): 10,415 mg CO_2, 3,491 mg H_2O.

$C_{30}H_{50}O_2$ (442) Ber. C 81,45 H 11,39 Gef. C 81,69 H 11,24.

$[\alpha]_D = 0°$; 17,63 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = 0{,}00°$.

Oxydation zum Keton. 50 mg des gleichen Sterins wurden, wie für α-Ergostenol beschrieben, mit CrO_3 oxydiert. Aus Methanol krystallisieren kurze Nadeln vom Schmelzp. 130—131°. Mischschmelzpunkt mit *α-Ergostenon* 131°.

$[\alpha]_D = +37°$; 11,08 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +0{,}41°$.

Hydrierungsversuch mit Natrium und Alkohol.

50 mg Faecosterin (159—161°) wurden 5 Stunden in 100 ccm Propanol unter stückweiser Zugabe von 15 g Natrium gekocht. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsprodukt zwischen Äther und Wasser verteilt. Der Äther wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde aus Methanol umkrystallisiert. Krystallform: Blättchen wie Faecosterin. Schmelzp. 159—161°. Mischschmelzpunkt mit Faecosterin 160°, also unverändertes Faecosterin.

Isomerisierungsversuch mit Platin.

150 mg Faecosterin-benzoat (144—145°) wurden 3 Stunden in Äther mit fein verteiltem Platin unter Stickstoff geschüttelt. Nach Verdampfen des Äthers wurde aus Aceton umkrystallisiert. Krystallform: Blättchen wie Faecosterin-benzoat. Schmelzp. 145°. Mischschmelzpunkt mit Faecosterin-benzoat 144°.

Ozonisierung.

900 mg Faecosterin wurden in Eisessig bei Zimmertemperatur ozonisiert. Es wurde $^1/_2$ Stunde ein 3-proc. lebhafter Ozonstrom durch die Lösung geleitet. Nach Spaltung

des Ozonids und Wasserdampfdestillation wurde zu dem Destillat eine Lösung von 500 mg 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 300 ccm 2 n-HCl gegeben. Das entstehende Krystallisat wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Schmelzp. 158° [statt 155° für *Formaldehyd-dinitro-phenylhydrazon*[1])]. Ausbeute 140 mg = 30 Proc. d. Th.

4,352 mg Subst.: 6,459 mg CO_2, 1,146 mg H_2O.

$C_7H_6O_4N_4$ (210,2) Ber. C 40,01 H 2,88 Gef. C 40,48 H 2,95.

Episterin.

Episterin-benzoat wurde aus rohem Zymosterin-benzoat isoliert. Die Methode ist auf S. 40 beschrieben. Die weitere Reinigung erfolgt am besten über das freie Episterin.

Episterin. Aus Methanol krystallisiert das Episterin in langen Nadeln. Das reinste Episterin hat einen Schmelzpunkt von 150—151°.

$[\alpha]_D = -5°$ (früher $-4{,}2°$); 21,97 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = -0{,}11°$.

Schmelzpunkt und Drehwert wurden bei Präparaten aus verschiedenem Ausgangsmaterial von H. Hesse und F. Rath völlig übereinstimmend gefunden.

Episterin-acetat. 75 mg Episterin werden in der üblichen Weise acetyliert. Aus Aceton–Methanol (1:1) krystallisiert das Acetat in schartigen Blättern vom Schmelzp. 160—162° (Rath; Hesse fand 161—162°).

$[\alpha]_D = -3{,}5°$ (Hesse: $-3{,}8°$); 31,40 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = -0{,}11°$.

Quantitative Verseifung. (H. H.)

a) Episterin-benzoat.

mg Subst.	Kochzeit in Stunden	ccm $^n/_{10}$-KOH	Mol.-Gew.	Ber. für $C_{35}H_{50}O_2$
426,0	3,0	8,41	506	502
385,1	3,5	7,63	504	

[1]) Ch. F. H. Allen, Am. Soc. 52, 2955 (1930).

b) Episterin-acetat.

mg Subst.	Kochzeit in Stunden	ccm $^n/_{10}$-KOH	Mol.-Gew.	Ber. für $C_{30}H_{48}O_2$
410,0	3,0	9,30	441	440,7

Katalytische Hydrierung von Episterin.

100 mg Episterin wurden in Eisessig mit PtO_2 hydriert. Statt 5,62 ccm H_2 für 1 ⌐ wurden in 7 Stunden 5,8 ccm (red.) aufgenommen. Aus Eisessig umkrystallisiert, erscheinen feine Nadeln vom Schmelzp. 132—134°. Mischschmelzpunkt mit *α*-Ergostenol 132°. Farbreaktion wie *α-Ergostenol.*

$[\alpha]_D = +\ 11{,}4°$; 21,12 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +\ 0{,}24°$.

93 mg Episterin wurden in Essigester mit PtO_2 hydriert. H_2-Aufnahme 5,39 ccm (red.) in 2 Stunden; ber. 5,24 ccm. Aus Eisessig umkrystallisiert. Schmelzp. 131—133°.

Acetat. 30 mg „Dihydro-episterin" wurden wie immer acetyliert. Aus Eisessig krystallisiert, erscheinen Blättchen vom Schmelzp. 108—110°. Mischschmelzpunkt mit *α-Ergostenyl-acetat* 109°.

3,950 mg Subst. (bei 80° i. Hochv. getr.): 11,800 mg CO_2, 3,985 mg H_2O. $C_{30}H_{50}O_2$ (442) Ber. C 81,45 H 11,39 Gef. C 81,47 H 11,29.

$[\alpha]_D = 0°$; 19,35 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = 0{,}00°$.

Benzoat. 60 mg „Dihydro-episterin" wurden in 1 ccm Pyridin gelöst und mit 5 Tropfen Benzoylchlorid unter Wasserkühlung benzoyliert. Das Reaktionsgemisch wurde nach 2-stündigem Stehen in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung wie üblich aufgearbeitet. Das Benzoat wurde aus Eisessig umkrystallisiert und kam in kleinen prismatischen Platten heraus. Schmelzp. 134—135°. Mischschmelzpunkt mit *α-Ergostenyl-benzoat* 135°.

$[\alpha]_D = +\ 3°$; 30,82 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +\ 0{,}09°$.

Keton. 50 mg des hydrierten Sterins wurden mit CrO_3 oxydiert. Aus Eisessig krystallisierte das Oxydationsprodukt in kurzen Nadeln vom Schmelzp. 128°. Mischschmelzpunkt mit *α-Ergostenon* 129°.

$[\alpha]_D = +\ 35°$; 12,01 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +\ 0{,}42°$.

Isomerisierungsversuch mit Platin.

100 mg Episterin (150°) wurden in Essigester unter Stickstoff mit fein verteiltem Platin 2 Stunden geschüttelt. Nach dieser Zeit wurde der Essigester abgedampft und der Rückstand aus Methanol umkrystallisiert. Krystallform: Nadeln wie Episterin. Schmelzp. 150—151°. Mischschmelzpunkt mit Episterin 150°. Das Episterin blieb bei diesem Versuch unverändert.

Ozonisierung von Episterin.

250 mg Episterin wurden 8 Minuten wie bei Faecosterin (S. 45) beschrieben ozonisiert. Nach Spaltung des Ozonids und anschließender Wasserdampfdestillation wurde das Destillat mit einer Lösung von 500 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 300 ccm 2 n-HCl versetzt. Das entstandene Krystallisat wurde aus Äthanol umkrystallisiert. Schmelzpunkt 160° (für *Formaldehyd-dinitro-phenylhydrazon* 155°). Ausbeute 60 mg = 45 Proc. d. Th.

3,700 mg Subst.: 5,528 mg CO_2, 0,975 mg H_2O.

$C_7H_8O_4N_4$ (210,2) Ber. C 40,01 H 2,88 Gef. C 40,75 H 2,95.

Neosterin.

Neosterin wurde als Benzoat aus Gemischen isoliert, die außerdem aus Ergosterin- und α-Dihydro-ergosterinbenzoat bestanden; vgl. S. 41.

Das *Benzoat* krystallisiert aus Aceton in schmalen, glasklaren, dünnen Platten. Schmelzpunkt des reinsten Benzoats 171—173° (früher 173—175°).

$[\alpha]_D = -42°$ (früher $-50{,}6°$); 27,15 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = -1{,}14°$.

Die Farbreaktionen nach Liebermann und nach Rosenheim sind die gleichen wie bei Ergosterin.

Neosterin. Das freie Sterin wurde durch Verseifen des Benzoats hergestellt. Aus Aceton krystallisieren breite Nadeln. Schmelzp. 164—165° (164—165°).

$[\alpha]_D = -104°$ ($-105°$); 28,67 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = -2{,}98°$.

Neosterin-acetat. 60 mg Neosterin wurden acetyliert. Aus Aceton krystallisieren dünne Platten vom Schmelzpunkt 173—174° (173—174°).

$[\alpha]_D = -66{,}7°$; 35,24 mg in 3 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = -1{,}57°$.

Katalytische Hydrierung von Neosterin.

80 mg Neosterin-benzoat wurden in Essigester hydriert. In 3 Minuten waren 3,4 ccm (red.) Wasserstoff aufgenommen; für 1 F ber. 3,59 ccm. In weiteren 80 Minuten betrug die Wasserstoffaufnahme 3,07 ccm, zusammen 6,47 ccm statt 7,18, das sind 90 Proc. d. Th. Das Hydrierungsprodukt krystallisierte aus Eisessig in kleinen prismatischen

Platten vom Schmelzp. 131—133°. Mischschmelzpunkt mit *α-Ergostenylbenzoat* 133°. Farbreaktion nach L. B. wie bei diesem.

$[\alpha]_D = +10°$; 21,21 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +0{,}21°$.

„Dihydro-neosterin". 84 mg Neosterin wurden in Eisessig hydriert. Wasserstoffaufnahme nach 15 Minuten 4,70 ccm; ber. für 1 ⫩ 4,75 ccm. Aus Methanol umkrystallisiert, erscheinen Blättchen vom Schmelzp. 171 bis 173°. Mischschmelzpunkt mit *α-Dihydro-ergosterin* 173°. Farbreaktion wie bei diesem.

$[\alpha]_D = -20°$; 22,52 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = -0{,}45°$.

Ozonisierung von Neosterin.

500 mg Neosterin wurden $^1/_4$ Stunde in Eisessig bei Zimmertemperatur ozonisiert, wie bei Faecosterin beschrieben. Es entstand ein mit Wasserdampf flüchtiger Aldehyd. Aus dem Destillat wurde der Aldehyd mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin abgeschieden. Das Rohhydrazon wurde aus Äthanol umkrystallisiert. Schmelzp. 124—126°, wie für *Methyl-isovaleraldehyd-dinitro-phenylhydrazon* angegeben[1]). Ausbeute 180 mg = 44 Proc. d. Th.

3,662 mg Subst.: 6,988 mg CO_2, 1,840 mg H_2O.

$C_{12}H_{16}O_4N_4$ (280,3) Ber. C 51,42 H 5,75 Gef. C 52,04 H 5,62.

α-Dihydro-ergosterin.

Bei der Aufarbeitung der Rohsterine wurde das *α-Dihydro-ergosterin-benzoat* als schwerst lösliches Benzoat abgetrennt. Aus Aceton krystallisiert es in kurzen dünnen Nadeln vom Schmelzp. 190—192° [Callow[2]) gibt 192—195° an].

$[\alpha]_D = -12{,}5°$ (nach C. $-13{,}6°$); 36,82 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = -0{,}46°$.

Hydrierung von α-Dihydro-ergosterin.

α-Dihydro-ergosterin-benzoat wurde in Essigester hydriert. Das Hydrierungsprodukt krystallisierte aus Eisessig in kleinen prismatischen Platten vom Schmelzp. 134—135°. Mischschmelzpunkt mit *α-Ergostenylbenzoat* 135°. Farbreaktion wie bei diesem.

$[\alpha]_D = +1°$; 20,89 mg in 2 ccm CCl_3H, 2 dm-Rohr, $\alpha = +0{,}02°$.

[1]) Reindel u. Kipphan, A. **493**, 188 (1932).

[2]) Chem. Soc. **1929**, 924.

[Mitteilungen aus dem organ.-chemischen Institut der Universität Frankfurt a. M.]

Über vielkernige kondensierte Systeme mit heterocyclischen Ringen. X.

Über einige Abkömmlinge des 6,7-Dioxy-chinolins;

von *Walther Borsche* und *Jakob Barthenheier*.

(Eingelaufen am 16. Mai 1941.)

Den Ausgangspunkt für die vorliegende Mitteilung bildeten Versuche von Borsche und Quast[1]) und von Borsche und Runge[2]), die sich auf die Darstellung von 6,7-Dioxy-chinolinen aus den zugehörigen Dimethoxy- und Methylendioxyverbindungen bezogen. Stoffe dieser Art hatten wir schon vor den Veröffentlichungen von Rilliet und Kreitmann[3]) auf verschiedenen Wegen gewonnen, — aus 4-Amino-veratrol über die Cinchoninsäuren, aus 6-Nitro-piperonal und 6-Nitro-veratrumaldehyd durch Kondensation mit Ketonen $R.CO.CH_2.R'$ und Reduktion der Kondensationsprodukte, aus 6-Aminopiperonal und 6-Amino-veratrumaldehyd nach Friedländer. Dabei hatte sich, wie zu erwarten, das letzte Verfahren am besten bewährt. Für die präparative Gewinnung der fraglichen Verbindungen ist es allerdings insofern wenig geeignet, als die freien o-Aminobenzaldehyde in größeren Mengen nicht leicht zu beschaffen sind. Wir haben uns deshalb bemüht, es in dieser Hinsicht zu verbessern, und dabei gefunden, daß man statt der Aldehyde ebenso gut die sehr viel leichter zugänglichen Azomethine benutzen kann, die bei der Darstellung der o-Aminobenzaldehyde nach Rilliet als Zwischenprodukte auftreten.

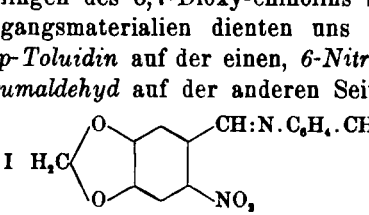
[1]) B. 52, 432 (1919).

[2]) F. Runge, „Über o-Dioxy-derivate einiger heterocyclischer Ringsysteme", Diss. Göttingen 1922 (nicht im Druck erschienen).

[3]) Helv. 4, 596 (1921), 5, 547 (1922).

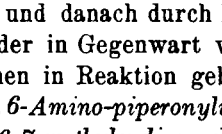
Sie besitzen vor den Amino-aldehyden selbst außerdem auch noch den Vorzug der größeren Haltbarkeit. *Ihre Anwendung bedeutet also in vielen Fällen, in denen man bisher die freien o-Amino-benzaldehyde als Ausgangsmaterialien verwandt hat, einen erheblichen Fortschritt.* Wir haben uns davon an zahlreichen Beispielen überzeugt, von denen wir jedoch heute nur diejenigen anführen wollen, die sich auf die Synthese von Abkömmlingen des 6,7-Dioxy-chinolins beziehen[1]).

Als Ausgangsmaterialien dienten uns dabei die *Azomethine aus p-Toluidin* auf der einen, *6-Nitro-piperonal* und *6-Nitro-veratrumaldehyd* auf der anderen Seite (I, II):



Sie wurden in alkoholischer Lösung mit Natriumsulfid reduziert und danach durch Erwärmen in natronalkalischer Lösung oder in Gegenwart von Piperidin mit den betreffenden Ketonen in Reaktion gebracht. So haben wir erhalten:

I. aus *6-Amino-piperonyliden-p-toluidin* und *Acetophenon: 2-Phenyl-6,7-methylendioxy-chinolin* (IIIa)[2]);



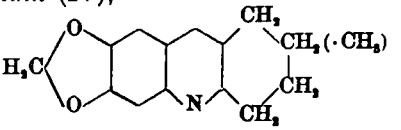
IIIa: $R_1 = \cdot C_6H_5$, $R_2 = H$.
IIIb: $R_1 = \cdot C_6H_4 \cdot OCH_3$, $R_2 = H$
IIIc: $R_1 = \cdot C_6H_4 \cdot Cl$, $R_2 = H$
IIId: $R_1 = \cdot C_6H_5$, $R_2 = \cdot C_6H_5$
IIIe: $R_1 = \cdot CH_3$, $R_2 = \cdot CO_2C_2H_5$.

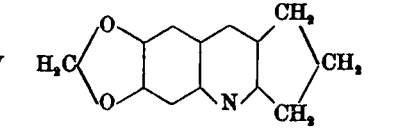
4-Methoxy-acetophenon: *2-(4'-Methoxyphenyl)-6,7-methylendioxy-chinolin* (IIIb); 4-Chlor-acetophenon: *2-(4'-Chlorphenyl)-6,7-methylendioxy-chinolin* (IIIc); Desoxybenzoin: *2,3-Diphenyl-6,7-methylendioxy-chinolin* (IIId); Acetessigester; *6,7-Methylendioxy-chinaldin-3-carbonsäure-ester* (IIIe); Cyclohexanon: *6,7-Methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-acridin* (IV);

[1]) Die *Synthese des 6,7-Dioxy-chinolins* selbst ist vor kurzem im hiesigen Institut von Herrn Walter Ried durchgeführt worden. Wir werden später darüber berichten.

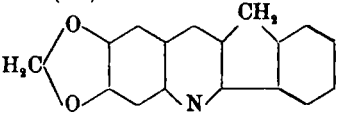
[2]) Borsche u. Quast, a. a. O.

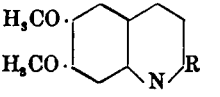
4-Methyl-cyclohexanon; *2-Methyl-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-acridin* (IV);

IV 

V 

Cyclopentanon: *2,3-Trimethylen-6,7-methylendioxy-chinolin*(V); 1-Oxo-hydrinden: *2,3-(Hydrindeno-1,2)-6,7-methylendioxy-chinolin* (VI).

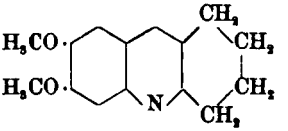
VI 

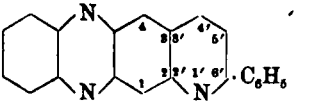
VII 

VIIa: R = .CH_3
VIIb: R = .C_6H_5

II. aus *6-Amino-veratryliden-p-toluidin* und den gleichen Ketonen die entsprechenden *6,7-Dimethoxy-chinolin*-derivate.

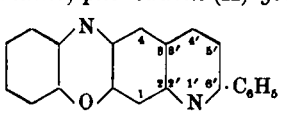
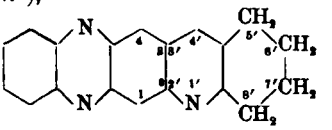
Von allen diesen neuen Stoffen haben wir bisher nur *6,7-Dimethoxy-chinaldin* (VIIa), *2-Phenyl-6,7-dimethoxy-chinolin* (VIIb) und *6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-acridin* (VIII) etwas eingehender untersucht.

VIII 

IX 

Wir haben einige Derivate aus ihnen dargestellt und sie dann auf Grund der von Runge geleisteten Vorarbeit durch Erhitzen mit Jodwasserstoff entmethyliert. Dabei entstehen die gut krystallisierenden, aber in rohem Zustande noch stark gefärbten Jodhydrate der Dioxybasen, aus ihnen durch Entfärben mit schwefliger Säure und Fällen mit Natriumbicarbonatlösung die freien *6,7-Dioxy-chinoline* als gelbe, krystalline Niederschläge von hohen Schmelzpunkten.

Sie lösen sich kaum in Wasser, aber reichlich in Natriumcarbonatlösung. Ihre alkalischen Lösungen bräunen sich rasch an der Luft, die alkoholischen werden je nach ihrer Konzentration durch Eisen-III-chlorid tiefgrün bis schwarz gefärbt. Beim Benzoylieren in Pyridin werden beide Hydroxyl-wasserstoffe glatt durch Benzoyl ersetzt. Aus 2-Phenyl-6,7-dioxy-chinolin haben wir durch vielstündiges Erhitzen mit o-Phenylen-diamin *2,3(2',3')-(6'-Phenylpyridino)-phenazin* (IX)[1]) und mit o-Aminophenol *2,3(2',3')-(6'-Phenyl-pyridino)-phenoxazin* (X) *gewonnen*[2]),

X  XI 

aus 6,7-Dioxy-tetrahydro-acridin (IV) und o-Phenylen-diamin *2,3(2',3')-(5',6',7',8'-Tetrahydro-chinolino)-phenazin* (XI).

Beschreibung der Versuche.

I. 6,7-Methylendioxy-chinoline.

Versuchsbedingungen (so weit nicht anders angegeben): Je 0,01 Mol der Ausgangsmaterialien[3]) werden in 25 ccm Alkohol mit 8 ccm 2n-Natronlauge 6—8 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Dann werden Alkohol und p-Toluidin mit Wasserdampf abgeblasen. Nach dem Erkalten wird die Chinolinbase abfiltriert und durch Krystallisation aus Methanol gereinigt.

2-(4'-Methoxy-phenyl)-6,7-methylendioxy-chinolin (III b).

Aus I. und 4-Methoxy-acetophenon. Gelbe Prismen, Schmelzp. 181°. Ausbeute etwa 75 Proc. d. Th.

10,7 mg Subst.: 28,6 mg CO_2, 4,3 mg H_2O.

$C_{17}H_{13}O_3N$ Ber. C 73,12 H 4,66 Gef. C 72,90 H 4,50.

[1]) Vgl. dazu Ris, B. **19**, 2206 (1886); Hinsberg, A. **292**, 258 (1896).

[2]) Nach Kehrmann, A. **292**, 9 (1902).

[3]) Über die Darstellung von 6-Amino-piperonyliden-toluidin-4 vgl. Rilliet u. Kreitmann [Helv. **4**, 588 (1921)]. Seinen Schmelzpunkt fanden wir bei 144—145° (Rilliet u. Kreitmann: 134,5°), den Schmelzpunkt des 6-Nitro-piperonyliden-toluidin-4 bei 124—125° (B. u. K.: 121,5°). Letzteres färbt sich schon in zerstreutem Tageslicht schnell dunkelbraun, erhält aber durch Umkrystallieren wieder die ursprüngliche leuchtend gelbe Farbe.

2-(4'-Chlorphenyl)-6,7-methylendioxy-chinolin (III c).

Aus I. und 4-Chlor-acetophenon. Grünstichig gelbe Blättchen, Schmelzp. 183°, Ausbeute 90 Proc. d. Th.

10,3 mg Subst.: 25,6 mg CO_2, 3,2 mg H_2O.

$C_{16}H_{10}O_2NCl$ Ber. C 67,72 H 3,53 Gef. C 67,78 H 3,48.

2,3-Diphenyl-6,7-methylendioxy-chinolin (III d).

Aus I. und Desoxybenzoin. Feine gelbe Prismen, Schmelzp. 148°.

10,5 mg Subst.: 31,2 mg CO_2, 4,4 mg H_2O.

$C_{22}H_{15}O_2N$ Ber. C 81,24 H 4,62 Gef. C 81,03 H 4,69.

6,7-Methylendioxy-chinaldin-3-carbonsäure-äthylester (III e).

2,54 g I. werden mit 3 g Acetessigester und 5 Tropfen Piperidin 5 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, danach wie sonst aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt scheidet sich beim Ausspritzen seiner Lösung in Eisessig in farblosen, zu Büscheln vereinigten Nädelchen vom Schmelzpunkt 157—158° ab. Ausbeute 70 Proc. d. Th.

30,6 mg Subst.: 1,49 ccm N (22°, 751 mm).

$C_{14}H_{13}O_4N$ Ber. N 5,41 Gef. N 5,57.

Kondensiert man nicht durch Piperidin, sondern durch Erwärmen mit wäßrig-alkoholischer Natronlauge, so erhält man *6,7-Methylendioxy-chinaldin-3-carbonsäure*. Sie kommt aus verdünntem Methanol in derben Aggregaten farbloser Krystalle heraus und schmilzt bei 295° unter Abspaltung von CO_2.

23,3 mg Subst.: 1,24 ccm N (29°, 752 mm).

$C_{12}H_9O_4N$ Ber. N 6,06 Gef. N 5,95.

6,7-Methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-acridin (IV).

Aus I. und Cyclohexanon. Gelbe Prismen mit irisierenden Flächen, Schmelzp. 137—138°. Ausbeute 75 Proc. d. Th.

10,5 mg Subst.: 28,4 mg CO_2, 5,2 mg H_2O.

$C_{14}H_{13}O_2N$ Ber. C 74,01 H 5,73 Gef. C 73,77 H 5,54.

2-Methyl-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-acridin (IV).

Aus I. und 4-Methyl-cyclohexanon. Gelbliche, verfilzte Nadeln, Schmelzp. 190—191°. Ausbeute 80 Proc. d. Th.

10,8 mg Subst.: 29,6 mg CO_2, 5,8 mg H_2O.

$C_{15}H_{15}O_2N$ Ber. C 74,69 H 6,22 Gef. C 74,75 H 6,01.

2,3-Trimethylen-6,7-methylendioxy-chinolin (V).

Aus I. und Cylo-pentanon. Gelbe Prismen, Schmelzp. 175—176°. Ausbeute 90 Proc. d. Th.

10,6 mg Subst.: 28,3 mg CO_2, 4,8 mg H_2O. — 21,1 mg Subst.: 1,29 ccm N (30°, 754 mm).

$C_{18}H_{11}O_2N$	Ber.	C 73,24	H 5,16	N 6,57
	Gef.	„ 72,81	„ 5,07	„ 6,83.

2,3-(Hydrindeno-1,2)-6,7-methylendioxy-chinolin (VI).

Aus I. und 1-Oxo-hydrinden. Derbe, rötlich gelbe Krystalle, Schmelzp. 182—183°. Ausbeute 90 Proc. d. Th. Der Stoff ist bereits von Armid und Robinson beschrieben, die ihn auf anderm Wege erhielten und für ihn den Schmelzp. 186° angeben[1]).

II. 6,7-Dimethoxy-chinoline.

6-Nitro-veratrumaldehyd. 83 g Veratrumaldehyd werden in 80 ccm Eisessig gelöst und mit einer Mischung aus 100 ccm Eisessig und 100 ccm Salpetersäure (D. 1, 395) vorsichtig erwärmt. Sobald die sehr stürmisch verlaufende Reaktion einsetzt, entfernt man vom Wasserbad und läßt sie unter einem gut ziehenden Abzug zu Ende gehen. Dann gießt man in 2,5 Liter Eiswasser, saugt ab und krystallisiert aus Alkohol um. Man erhält so feine, gelbe Nadeln vom Schmelzp. 132—133°, wie ihn Pschorr und Sumuleanu für den unter anderen Bedingungen gewonnenen Stoff angeben. Ausbeute etwa 80 Proc. d. Th.

6-Nitro-veratryliden-toluidin-4 (II)[2]).

21 g des vorigen (0,1 Mol) werden mit 11 g p-Toluidin auf 120 bis 130° erhitzt, bis die Wasserabspaltung beendet ist. Dann wird aus Alkohol umkrystallisiert. Gelbe Nadeln, die bei 139° schmelzen. Am Tageslicht bräunen sie sich schnell, lassen sich aber durch einfaches Umkrystallisieren wieder in die gelbe Form zurückverwandeln.

0,1627 g Subst.: 0,3798 g CO_2, 0,0793 g H_2O.

$C_{16}H_{16}O_4N_2$ Ber. C 63,98 H 5,37 Gef. C 63,68 H 5,45.

6-Amino-veratryliden-toluidin-4 (II)[2]).

Es entsteht aus der Nitroverbindung bei der Reduktion mit Schwefelnatrium nach dem bereits von Rilliet a. a. O. veröffentlichten Verfahren. Seinen Schmelzpunkt fanden wir bei 123—124° (Rilliet: 115°).

0,1128 g Subst.: 0,2939 g CO_2, 0,0687 g H_2O.

$C_{16}H_{18}O_2N_2$ Ber. C 71,09 H 6,71 Gef. C 71,08 H 6,82.

Die Kondensationsversuche damit wurden in derselben Weise durchgeführt wie die Versuche mit Amino-piperonyliden-p-toluidin.

---

[1]) C. **1923**, I, 445.

[2]) Nach F. Runge, a. a. O. Vgl. dazu auch Rilliet [Helv. **5**, 547 (1922)], nach dem der Stoff bei 131° schmilzt.

[3]) Nr F. Runge, a. a. O.

2-Phenyl-6,7-dimethoxy-chinolin.

Aus II. und Acetophenon. Farblose Krystalle, die bei 133° schmelzen[1]). Pikrat: Gelbe Prismen, die in kugeligen Aggregaten zusammenstehen und bei 227° schmelzen (aus Essigester).

31,1 mg Subst.: 3,1 ccm N (23°, 759 mm).

$C_{17}H_{15}O_2N.C_6H_3O_7N_3$ Ber. N 11,34 Gef. N 11,48.

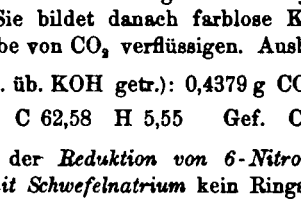
Derselbe Stoff entsteht beim Schmelzen von *2-Phenyl-6,7-dimethoxy-cinchoninsäure*, die Quast folgendermaßen gewonnen hat[2]): 7,6 g 4-Amino-veratrol in 75 ccm Eisessig werden mit 5,3 g Benzaldehyd und 4,4 g Brenztraubensäure $^1/_2$ Tag auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wird das Reaktionsgemisch durch Destillation mit Wasserdampf von flüchtigen Bestandteilen befreit. Dem Rückstand entzieht man die Cinchoninsäure durch Auskochen mit verdünnter Sodalösung, fällt sie in der Hitze mit Essigsäure und reinigt durch Krystallisation aus Alkohol oder Eisessig. Sie bildet danach farblose Kryställchen, die sich um 255° unter Abgabe von CO_2 verflüssigen. Ausbeute etwa 4,5 g.

0,1899 g Subst. (i. V. üb. KOH getr.): 0,4379 g CO_2, 0,0925 g H_2O.

$C_{18}H_{15}O_4N.2H_2O$ Ber. C 62,58 H 5,55 Gef. C 62,89 H 5,45.

Dagegen tritt bei der *Reduktion von 6-Nitro-3,4-dimethoxy-cinnamoyl-methan* (XII) *mit Schwefelnatrium* kein Ringschluß ein. Man bekommt nur das entsprechende Amin.

XII



6-Nitro-3,4-dimethoxy-cinnamoyl-methan: 2,7 g des ungesättigten Ketons[3]) (0,01 Mol) werden in 12 ccm Eisessig gelöst und unter Kühlung mit Eiswasser 1,9 ccm Salpetersäure (D. 1,395) dazu getropft. Nach einigen Minuten erstarrt das Gemisch zu einem Brei gelber Nadeln, die nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig bei 185° schmelzen.

55,0 mg Subst.: 2,12 ccm N (15°, 750 mm).

$C_{17}H_{15}O_5N$ Ber. N 4,47 Gef. N 4,51.

6-Amino-3,4-dimethoxy-cinnamoyl-methan: Man schlämmt 1,5 g des vorigen in 100 ccm Alkohol auf, gibt 3 g krystallisiertes Schwefelnatrium in 10 ccm 50-proc. Alkohol hinzu und kocht $1^1/_2$ Stunden. Aus der eingeengten Lösung setzen sich beim Erkalten gelbliche Nädelchen

[1]) Rilliet a. a. O.: 131,5°.

[2]) R. Quast, Diss. Göttingen 1917, S. 35.

[3]) Über dieses vgl. Dickinson, Heilbron u. Irving, C. 1927, II, 1825.

ab. Sie verflüssigen sich nach einmaligem Umlösen aus verdünntem Methanol bei 196°.

28,8 mg Subst.: 1,26 ccm N (20°, 759 mm).

$C_{17}H_{17}O_3N$ Ber. N 4,95 Gef. N 5,09.

2-(4'-Methoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-chinolin.

Aus II. und 4-Methoxy-acetophenon. Grünstichig gelbe Blättchen vom Schmelzp. 180°. Ausbeute 80 Proc. d. Th.

12,2 mg Subst.: 31,7 mg CO_2, 4,8 mg H_2O. — 66,3 mg Subst.: 2,74 ccm N (21°, 759 mm).

$C_{18}H_{17}O_3N$	Ber.	C 73,22	H 5,76	N 4,75
	Gef.	„ 73,18	„ 5,78	„ 4,79.

Sein *Pikrat* krystallisiert aus Eisessig in gelben, bei 256° schmelzenden Nadeln.

2-(4'-Chlorphenyl)-6,7-dimethoxy-chinolin.

Aus II. und 4-Chlor-acetophenon. Gelbliche Nädelchen, Schmelzpunkt 144°. Ausbeute 90 Proc. d. Th.

73,8 mg Subst.: 3,10 ccm N (22°, 764 mm).

$C_{17}H_{14}O_2NCl$ Ber. N 4,67 Gef, N 4,89.

2,3-Diphenyl-6,7-dimethoxy-chinolin.

Aus II. und Desoxybenzoin. Derbe farblose Krystalle, Schmelzpunkt 156°. Ausbeute etwa 80 Proc. d. Th.

12,0 mg Subst.: 35,5 mg CO_2, 5,8 mg H_2O. — 51,4 mg Subst.: 1,83 ccm N (23°, 764 mm).

$C_{23}H_{19}O_2N$	Ber.	C 80.94	H 5,57	N 4,11
	Gef.	„ 80,68	„ 5,40	„ 4,13.

Derselbe Stoff bildet sich beim Decarboxylieren von *2,3-Diphenyl-6,7-dimethoxy-cinchoninsäure*. Letztere fällt in farblosen Kryställchen aus, wenn 1,53 g 4-Amino-veratrol in 20 ccm Alkohol $1^1/_2$ Tage mit 1,1 g Benzaldehyd und 1,64 g Phenyl-brenztraubensäure gekocht werden. Nach dem Umfällen und Umkrystallisieren (aus Alkohol) schmilzt sie bei 284—285° unter CO_2-verlust.

31,6 mg Subst. (i. V. bei 118° getr.): 1,05 ccm N (19°, 752 mm).

$C_{24}H_{19}O_4N$ Ber. N 3,64 Gef. N 3,84.

6,7-Dimethoxy-chinaldin-3-carbonsäure-äthylester.

Aus II. und Acetessigsäure-äthylester durch mehrstündiges Erhitzen mit Piperidin wie die 6,7-Methylendioxy-verbindung. Er

krystallisiert aus Methanol in farblosen, feinen Nadeln, die bleibend bei 116—117° schmelzen. Ausbeute 85 Proc. d. Th.

50,3 mg Subst.: 2,30 ccm N (24°, 751 mm).

$C_{15}H_{17}O_4N$ Ber. N 5,09 Gef. N 5,19.

Bei der Verseifung mit wäßrig-methanolischer Kalilauge liefert der Ester die zugehörige *Säure*, die man noch bequemer folgendermaßen gewinnt: 13,5 g Amino-veratryliden-toluidin (0,05 Mol) werden in 60 ccm Alkohol mit 13 g Acetessigester und 25 ccm 2n-Natronlauge 8 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Danach wird alles Flüchtige mit Wasserdampf abgeblasen, der Rückstand mit Salzsäure kongosauer gemacht und die dabei ausfallende Säure aus stark verdünntem Methanol umkrystallisiert. Sie schmilzt bei 238—240° unter Abgabe von CO_2.

70,1 mg Subst.: 3,43 ccm N (21°, 755 mm).

$C_{13}H_{13}O_4N$ Ber. N 5,66 Gef. N 5,64.

Wenn man die Säure bis zu ruhigem Fluß über ihren Schmelzpunkt erhitzt und dann langsam bei 0,1 mm destilliert, bekommt man in guter Ausbeute (80—85 Proc. d. Th.) *6,7-Dimethoxy-chinaldin*, das bereits von Runge a. a. O. aus 3,4-Dimethoxy-6-nitro-phenyl-milchsäure-keton und, unabhängig von Rilliet, durch Kondensation von 6-Amino-veratrumaldehyd mit Aceton dargestellt worden ist[1]).

3,4-Dimethoxy-6-nitro-phenyl-milchsäure-keton: 10,55 g 6-Nitro-veratrumaldehyd (0,05 Mol) werden in 220 ccm Aceton gelöst und unter dauerndem Schütteln mit 100 ccm einer 33-proc. Kaliumcarbonatlösung anteilsweise versetzt. Man schüttelt weiter, bis etwa ausgefällter Aldehyd wieder in Lösung gegangen ist, und läßt dann 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Danach haben sich 4—4,5 g des Ketons abgesetzt. Eine weitere Menge davon gewinnt man durch Einengen der Mutterlauge. Nach dem Umkrystallisieren aus Aceton bildet es feine gelbliche Nadeln vom Schmelzp. 145—146°. Ausbeute etwa 7 g.

0,1311 g Subst.: 0,2562 g CO_2, 0,0695 g H_2O.

$C_{12}H_{15}O_6N$ Ber. C 53,51 H 5,62 Gef. C 53,31 H 5,93.

Als Aldol verliert das Keton sehr leicht 1 Mol H_2O (schon beim Erwärmen mit Eisessig oder beim Umkrystallisieren aus siedendem Alkohol) und verwandelt sich in *6-Nitro-3,4-dimethoxy-zimtsäure-methylketon*. Man gewinnt es am einfachsten durch kurzes Kochen des Oxyketons mit der 4-fachen Menge Essigsäure-anhydrid. Es krystallisiert aus Aceton in stark glänzenden, gelben Nadeln, die bei 174—175° schmelzen.

0,1307 g Subst.: 0,2741 g CO_2, 0,0595 g H_2O.

$C_{12}H_{13}O_5N$ Ber. C 57,35 H 5,22 Gef. C 57,21 H 5,09.

[1]) Herr Runge hat seine Dissertation Anfang Februar 1922 abgeschlossen. Die Abhandlung von Rilliet ist am 31. Mai 1922 bei der Redaktion der Helv. Ch. A. eingegangen. W. Borsche.

6,7-Dimethoxy-chinaldin: 5 g des ungesättigten Ketons werden in 45 ccm Eisessig + 25 ccm 5n-Salzsäure aufgeschwemmt und unter ständigem Schütteln mit 5—6 g Zinkstaub in kleinen Anteilen reduziert. Dabei löst es sich unter Wärmeentwicklung und Dunkelfärbung. Zum Schluß wird kurz aufgekocht, dekantiert, mit Wasser verdünnt und mit Ammoniak neutralisiert, das die Base als gelben halbfesten Niederschlag fällt. Sie wird mit Chloroform aufgenommen und durch wiederholte Destillation i. V. gereinigt (Siedep.$_{13\ mm}$ 185—190°). Ausbeute gegen 2 g. Für ihr auch in kochendem Alkohol nur schwer lösliches *Pikrat*, gelbe verfilzte Nädelchen, fanden wir den Schmelzp. 222—223° (Rilliet a. a. O., 217°).

0,1055 g Subst.: 0,1945 g CO_2, 0,0375 g H_2O.

$C_{12}H_{13}O_3N \cdot C_6H_3O_7N_3$ Ber. C 49,99 H 3,73
Gef. „ 50,30 „ 3,98.

6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-acridin.

Aus II. und Cyclo-hexanon. Aus Alkohol + Wasser farblose Tafeln, Schmelzp. 124°. Ausbeute 80 Proc. d. Th.

12,4 mg Subst.: 33,7 mg CO_2, 7,8 mg H_2O. — 32,7 mg Subst.: 1,68 ccm N (23°, 752 mm).

$C_{15}H_{17}O_2N$ Ber. C 74,07 H 7,00 N 5,76
Gef. „ 74,12 „ 7,01 „ 5,86.

Pikrat: Sehr schwer löslich in Alkohol. Aus Eisessig gelbe Nadeln, die bei 247° schmelzen.

20,5 mg Subst.: 2,12 ccm N (23°, 757 mm).

$C_{15}H_{17}O_2N$ Ber. N 11,88 Gef. N 11,88.

Jodmethylat: Aus den Komponenten bei 100°. Bräunliche Kryställchen, Schmelzp. 226—228°.

41,0 mg Subst.: 1,32 ccm N (25°, 750 mm).

$C_{16}H_{20}O_2NJ$ Ber. N 3,60 Gef. N 3,64.

2-Methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-acridin.

Aus II. und 4-Methyl-cyclohexanon. Fast farblose Täfelchen, Schmelzp. 150°. Ausbeute 90 Proc. d. Th.

32,3 mg Subst.: 1,55 ccm N (22°, 764 mm).

$C_{16}H_{19}O_2N$ Ber. N 5,45 Gef. N 5,59.

2,3-Trimethylen-6,7-dimethoxy-chinolin.

Aus II. und Cyclopentanon. Gelbliche Kryställchen, Schmelzpunkt 112—113°. Ausbeute 85 Proc. d. Th.

10,7 mg Subst.: 28,7 mg CO_2, 6,3 mg H_2O. — 50,3 mg Subst.: 2,7 ccm N (24°, 760 mm).

$C_{14}H_{15}O_2N$	Ber.	C 73,36	H 6,55	N 6,11
	Gef.	„ 73,17	„ 6,59	„ 6,17.

2,3-(Hydrindeno-1,2)-6,7-dimethoxy-chinolin.

Aus II. und 1-Oxo-hydrinden. Gelbliche Stäbchen, Schmelzp. 197°. Ausbeute 75 Proc. d. Th.

11,4 mg Subst.: 32,7 mg CO_2, 5,3 mg H_2O. — 22,9 mg Subst.: 1,02 ccm N (24°, 752 mm).

$C_{18}H_{15}O_2N$	Ber.	C 77,98	H 5,42	N 5,05
	Gef.	„ 78,19	„ 5,20	„ 5,07.

Sein *Pikrat* krystallisiert aus Alkohol in gelben Täfelchen vom Schmelzp. 266°.

III. Weitere Versuche.

A. Mit 6,7-Dimethoxy-chinaldin.

Phtaliden-6,7-dimethoxy-chinaldin. Eine Mischung von 0,5 g Dimethoxy-chinaldin und 0,4 g Phtalsäure-anhydrid wird 15 Minuten auf 160° erhitzt, danach in Methanol gelöst und mit Wasser ausgespritzt. Feine, hellgelbe Nädelchen, die bei 207—208° schmelzen.

24,0 mg Subst.: 0,96 ccm N (28°, 753 mm).

$C_{20}H_{15}O_4$ Ber. N 4,20 Gef. N 4,49.

6,7-Dioxy-chinaldin. Nach F. Runge[1]) werden 2 g der Dimethoxy-verbindung $^1/_2$ Stunde mit 10 ccm Eisessig + 10 ccm Jodwasserstoffsäure (D. 1,7) gekocht. Aus der auf $^1/_4$ des ursprünglichen Volumens eingeengten Lösung krystallisiert beim Erkalten Dioxy-chinaldin-jodhydrat in braunen Nädelchen aus. Aus ihrer Lösung in wenig heißem Wasser setzen sich nach Zugabe von Natriumsulfitlösung schöne farblose Nadeln ab, aus deren wäßriger Lösung Natriumbicarbonat die freie Base als gelbes Pulver fällt. (Man kann auch das Jodhydrat unmittelbar in wäßriger schwefliger Säure lösen und daraus mit Bicarbonat die Dioxyverbindung abscheiden.) Sie schmilzt, i. V. bei 118° getrocknet, bei 265—268°. Sie umzukrystallisieren ist uns bisher noch nicht gelungen.

14,8 mg Subst.: 1,02 ccm N (28°, 754 mm).

$C_{10}H_9O_2N$ Ber. N 8,00 Gef. N 7,75.

Lösungen von 6,7-Dioxy-chinaldin in Alkohol werden durch Eisen-III-chlorid je nach ihrer Konzentration tiefgrün bis schwarz gefärbt.

[1]) Diss. S. 16, 17.

Alkalische Lösungen oxydieren sich an der Luft schnell unter Dunkelfärbung. Aus einer Lösung der Base in heißer Salzsäure krystallisieren beim Erkalten farblose Nadeln ihres *Chlorhydrats*, die bei 233° unter Zersetzung schmelzen, aber schon vorher Krystallwasser und Chlorwasserstoff abgeben. Die Analyse des auf dem Wasserbad getrockneten Stoffes stimmte annähernd auf die Formel $2C_{10}H_{10}O_2NCl.H_2O$.

Beim Benzoylieren der Base in Pyridin bildet sich glatt ihr *Dibenzoylderivat*. Es kommt aus verdünntem Methanol in farblosen Nadeln vom Schmelzp. 151—152° heraus.

38,5 mg Subst.: 1,25 ccm N (25°, 754 mm).

$C_{24}H_{17}O_4N$ Ber. N 3,66 Gef. N 3,69.

B. Mit 2-Phenyl-6,7-dimethoxy-chinolin.

2-Phenyl-6,7-dioxy-chinolin. 5,3 g der Dimethoxy-verbindung (0,02 Mol) werden 5 Stunden mit 20 ccm Jodwasserstoffsäure (D. 1,7) gekocht. Beim Erkalten scheidet sich das Jodhydrat der Dioxybase ab. Durch Umkrystallisieren aus wäßriger schwefliger Säure erhält man farblose Nadeln, aus deren Lösung Bicarbonat *2-Phenyl-6,7-dioxy-chinolin* in gelben Flocken fällt. Sie schmelzen (nach dem Trocknen i. V. bei 118°) bei 275°. Ausbeute fast 100 Proc. d. Th.

11,0 mg Subst.: 30,6 mg CO_2, 4,6 mg H_2O. — 24,0 mg Subst.: 1,23 ccm N (18°, 755 mm).

$C_{15}H_{11}O_2N$	Ber.	C 75,95	H 4,65	N 5,91
	Gef.	„ 75,87	„ 4,68	„ 5,97.

Das *Jodmethylat* der Base (aus 0,6 g und 3,5 g Methyljodid durch 6-stündiges Erhitzen auf 100°) bildet nach dem Umlösen aus Methanol ein braunes Krystallpulver vom Schmelzp. 195°.

25,2 mg Subst.: 0,8 ccm N (28°, 750 mm).

$C_{16}H_{14}O_2NJ$ Ber. N 3,69 Gef. N 3,55.

2-Phenyl-6,7-di(benzoyl-oxy)-chinolin setzt sich aus heißem Methanol in gelblichen Kryställchen vom Schmelzp. 177—178° ab.

43,9 mg Subst.: 1,30 ccm N (24°, 744 mm).

$C_{29}H_{19}O_4N$ Ber. N 3,15 Gef. N 3,33.

2,3(2',3')-(6'-Phenyl-pyridino)-phenazin (IX).

1,3 g 2-Phenyl-6,7-dioxy-chinolin werden mit 0,6 g o-Phenylendiamin im Bombenrohr 36 Stunden auf 210—220° erhitzt. Das Reaktionsprodukt reinigt man am einfachsten durch mehrfache Sublimation i. Hochv. Man erhält es dabei in bräunlichen Blättchen, die sich bei 212—213° verflüssigen.

9,7 mg Subst.: 29,1 mg CO_2, 3,6 mg H_2O. — 4,2 mg Subst.: 0,51 ccm N (29°, 754 mm).

$C_{21}H_{19}N_3$	Ber.	C 82,08	H 4,23	N 13,68
	Gef.	„ 81,82	„ 4,15	„ 13,66.

2,3(2',3')-(6'-Phenyl-pyridino)-phenoxazin (X).

1,3 g des Chinolins werden mit 0,6 g o-Aminophenol 36 Stunden auf 250—260° erhitzt. Der Rohrinhalt, ein sprödes, schwarzes Harz, wird gepulvert und mit Aceton aus der Hülse extrahiert, der gelöste Anteil i. Hochv. sublimiert. Es setzt sich dabei als bräunlichgelbes, krystallines Pulver ab, das im zugeschmolzenen Röhrchen bei 240—242° schmilzt.

16,4 mg Subst.: 1,29 ccm N (27°, 754 mm).

$C_{21}H_{14}ON_2$ Ber. N 9,03 Gef. N 8,91.

C. Mit 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-acridin.

Unsere Versuche, den Stoff durch Erhitzen mit S, Se oder SeO_2[1]) zu 6,7-Dimethoxy-acridin zu dehydrieren, hatten noch kein greifbares Ergebnis.

4-Benzyliden-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-acridin.

Dieser Stoff entsteht, wenn man 2,4 g der Base mit 1,1 g Benzaldehyd und 1 g Chlorzink $1^1/_2$ Stunden auf 160° erhitzt. Die gepulverte Schmelze wird mit Alkohol extrahiert und der Rückstand aus Pyridin + Wasser umkrystallisiert. Feine, farblose Nadeln, Schmelzp. 132°.

18,4 mg Subst.: 0,72 ccm N (27°, 752 mm).

$C_{22}H_{21}O_2N$ Ber. N 4,23 Gef. N 4,40.

4-Phtaliden-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-acridin.

Gelbliche, stark glänzende Nädelchen (aus Methanol), Schmelzpunkt 219°.

37,2 mg Subst.: 1,22 ccm N (26°, 754 mm).

$C_{23}H_{19}O_4N$ Ber. N 3,75 Gef. N 3,80.

6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridyl-4-glyoxylsäure-äthylester.

Einer Lösung von 1,56 g Kalium in 10 ccm Äther + 7 ccm Alkohol werden 3 g Oxalsäure-diäthylester in 10 ccm Äther und nach $^1/_2$ Stunde 5 g des Tetrahydro-acridins aufgeschwemmt in 30 ccm Äther hinzugefügt. Das Ganze wird 8 Stunden auf dem schwach siedenden Wasserbad erwärmt und danach 2 Tage bei Zimmertemperatur sich selbst

[1]) Nach Borsche u. Hartmann, B. **73**, 839 (1940).

überlassen. Unterdessen setzt sich die Kaliumverbindung des Kondensationsproduktes als festhaftende Kruste auf dem Gefäßboden ab. Sie wird durch Verreiben mit 50 ccm 1n-Essigsäure zerlegt. Der Ester krystallisiert aus Methanol in bräunlichen Nadeln und schmilzt bei 208—209°.

21,0 mg Subst.: 0,78 ccm N (29°, 752 mm).

$C_{19}H_{21}O_5N$ Ber. N 3,97 Gef. N 4,15.

6,7-Dioxy-1,2,3,4-tetrahydro-acridin.

1,2 g des zugehörigen Dimethyläthers werden mit 10 ccm Jodwasserstoffsäure 5 Stunden im Ölbad auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Jodhydrat der Dioxyverbindung abgesaugt, durch Umkrystallisieren aus schwefligsäurehaltigem Wasser gereinigt und durch Bicarbonat zerlegt. Dabei fällt die Base in gelben, um 325° schmelzenden Nädelchen aus.

11,1 mg Subst.: 29,4 mg CO_2, 5,9 mg H_2O. — 23,3 mg Subst.: 1,27 ccm N (24°, 754 mm).

$C_{13}H_{13}O_2N$	Ber. C 72,56	H 6,05	N 6,51
	Gef. „ 72,24	„ 5,96	„ 6,21.

Ihr *Dibenzoylderivat* krystallisiert aus Methanol in bräunlichen Nadeln vom Schmelzp. 170—171°.

32,6 mg Subst.: 0,98 ccm N (24°, 753 mm).

$C_{27}H_{21}O_4N$ Ber. N 3,31 Gef. N 3,42.

2,3-(5',6',7',8'-Tetrahydro-chinolino-2',3')-phenazin (XI).

Wir erhielten es aus 1,1 g Dioxy-tetrahydro-acridin und 0,6 g o-Phenylen-diamin, die wir im Bombenrohr 36 Stunden bei 210° aufeinander wirken ließen. Das Reaktionsprodukt wurde mit Aceton extrahiert und der Eindampfrückstand des Auszuges mehrfach i. Hochv. sublimiert. Das mikrokrystalline Sublimat war gelblich weiß gefärbt und schmolz bei 350°.

9,6 mg Subst.: 1,25 ccm N (28°, 743 mm).

$C_{19}H_{15}N_3$ Ber. N 14,74 Gef. N 14,77.

Über vielkernige kondensierte Systeme mit heterocyclischen Ringen. XI[1].

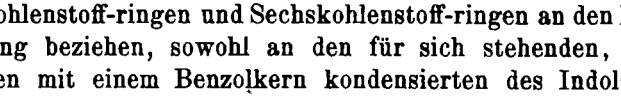
Ringschlußversuche mit 2,3-Phenyl-pyrrol-carbonsäuren und mit 2,3-Phenyl-indol-carbonsäuren;

von *Walther Borsche* und *Aloys Klein*.

(Eingelaufen am 23. Mai 1941.)

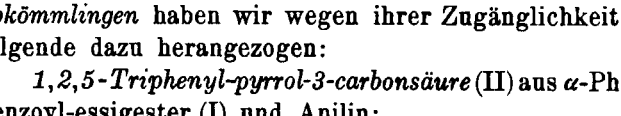
In der vorliegenden Abhandlung beschreiben wir einige Versuchsreihen, die sich auf die Angliederung von Fünfkohlenstoff-ringen und Sechskohlenstoff-ringen an den Pyrrolring beziehen, sowohl an den für sich stehenden, wie an den mit einem Benzolkern kondensierten des Indols. Die Angliederung sollte wieder durch das schon mehrfach angewandte Verfahren (Ringschluß zwischen Phenyl bzw. Benzyl und benachbartem Carboxyl) erreicht werden. Von *Pyrrolabkömmlingen* haben wir wegen ihrer Zugänglichkeit bisher folgende dazu herangezogen:

1,2,5-Triphenyl-pyrrol-3-carbonsäure (II) aus α-Phenacyl-benzoyl-essigester (I) und Anilin:



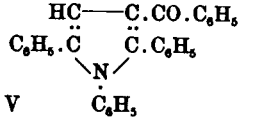
5-Phenyl-2-benzyl-pyrrol-3-carbonsäure (IVa) aus γ-Phenyl-α-phenacyl-acetessigester (III) und Ammoniak;

1,5-Diphenyl-2-benzyl-pyrrol-3-carbonsäure (IVb) aus γ-Phenyl-α-phenacyl-acetessigester (III) und Anilin:

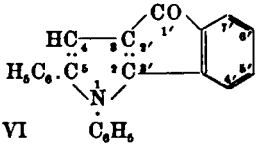


[1] X. Abhandlung: A. 548, 50 (1941).

Ein eindeutiges Ergebnis haben diese Versuche nur im 1. Fall geliefert. Trotzdem das Chlorid der Säure II zu Synthesen nach Friedel-Crafts verwendbar ist (es reagiert mit Benzol unter Bildung von *1,2,5-Triphenyl-3-benzoyl-pyrrol*, V), gelang es uns nicht, es durch Aluminiumchlorid zu *1,5-Diphenyl-1'-oxo-2,3(2',3')-indeno-pyrrol* (VI) zu cyclisieren.



V



VI

Einen bestimmten Grund dafür können wir nicht angeben, da wie in anderen ähnlichen Fällen[1]) Umstände verschiedener Art für das Ausbleiben des Ringschlusses verantwortlich gemacht werden können, nämlich

1. mangelnde Neigung zur Bildung des in VI enthaltenen Dreiringsystems;

2. mangelnde Eignung der zum Ringschluß benutzten Methode;

3. mangelnde Befähigung des am Pyrrolring haftenden Phenyls zu Ketonsynthesen nach Friedel-Crafts.

Daß gerade der Pyrrolring im Sinne von 3. wirken sollte, halten wir freilich für ziemlich unwahrscheinlich, weil uns bei der *1-Methyl-3-phenyl-indol-2-carbonsäure* (VII) der Ringschluß ohne besondere Schwierigkeiten geglückt ist. Vielleicht ist sein Eintreten aber von der Stellung der beiden reagierenden Gruppen am Pyrrolring abhängig. Denn das Chlorid der *1-Methyl-2-phenyl-indol-3-carbonsäure* (VIII) reagiert ebenso wie das Chlorid der Säure II nach Friedel-Crafts nur intermolekular. Ob mangelnde Neigung zur Bildung des in VI vorliegenden Dreiringsystems (vgl. oben 1.) den Ringschluß verhindert, hätte sich vielleicht aus dem Verhalten der Säurechloride IVa und IVb unter den gleichen Bedingungen ableiten lassen. Leider haben sich aber beide bisher als unzugänglich erwiesen.

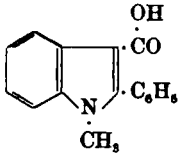
In der *Indolgruppe* haben sich unsere Versuche bisher auf folgende Säuren beschränkt:

1-Methyl-3-phenyl-indol-2-carbonsäure (VII);
1-Methyl-2-phenyl-indol-3-carbonsäure (VIII);
1-Methyl-3-benzyl-indol-2-carbonsäure (IX).

Sie entstehen aus den as-Methyl-phenylhydrazonen von Phenyl-brenztraubensäure, Benzoyl-essigester und Benzyl-

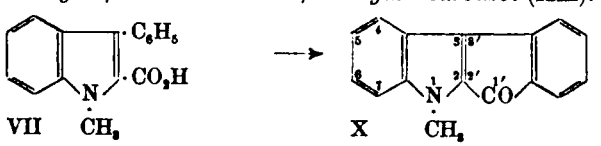
[1]) W. Borsche u. H. Hahn, A. 537, 219 (1939).

brenztraubensäure durch Erwärmen mit verdünnter Salzsäure und geben mit Thionylchlorid ohne weiteres die zugehörigen Säurechloride. Von diesen reagiert das Chlorid der Säure VIII in Benzol mit Aluminiumchlorid unter Bildung von *1-Methyl-2-phenyl-3-benzoyl-indol* (XI):

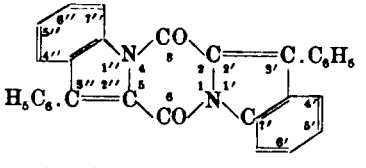
VIII 

[XI: C_6H_5]

während die Chloride von VII und IX unter denselben Bedingungen in tetracyclische Verbindungen übergehen, nämlich in *1-Methyl-1'-oxo-indeno-(2',3':2,3)-indol* (X)[1]) und in *9-Methyl-2,3-benzo-1-oxo-1,4-dihydro-carbazol* (XII):



Wir haben diese Versuche mit den am Stickstoff methylierten Phenyl-indol-carbonsäuren durchführen müssen, weil die Chloride der N-Methyl-freien Indol-2-carbonsäuren sich nach Beobachtungen von Herrn Dr. Wilhelm Scriba außerordentlich leicht unter Abspaltung von Chlorwasserstoff in *Diketo-piperazine* (XIII) verwandeln[2]):

XIII 

[1]) Das Ringsystem, das X zugrunde liegt, ist von N. M. Beyts u. S. G. P. Plant als *Indeno-(2',3':2,3)-indol* bezeichnet und wie angegeben beziffert worden (C. **1940**, I, 543).

[2]) Das gleiche Verhalten zeigt 3,4-Diphenyl-pyrazol-5-carbonsäure [W. Borsche u. H. Hahn, A. **537**, 226 (1939)].

Letztere haben zwar dieselbe empirische Zusammensetzung $(C_{15}H_9ON)_x$ wie die zu erwartenden Ketone, werden aber beim Erhitzen mit Hydrazin nicht zu den Sauerstoff-freien Stammverbindungen reduziert, sondern zu den Hydraziden der Ausgangssäuren aufgespalten.

Beschreibung der Versuche.

A. Versuche mit Pyrrol-carbonsäuren.

1. Mit 1,2,5-Triphenyl-pyrrol-3-carbonsäure (II).

Chlorid. Es hinterbleibt als rotes Harz, wenn man 1,7 g der Säure [1]) mit 5 ccm Thionylchlorid umsetzt, und liefert mit 1 g Anilin in 20 ccm siedendem Benzol *1,2,5-Triphenyl-pyrrol-carbonsäure-anilid*, das nach dem Umkrystallisieren aus Ligroin bei 171° schmilzt.

24,2 mg Subst.: 1,4 ccm N (23°, 749 mm).

$C_{29}H_{22}ON_2$ Ber. N 6,76 Gef. N 6,57.

Beim Kochen mit Methanol verwandelt sich das Chlorid in den *Methylester*, der in farblosen Nadeln vom Schmelzp. 156—157° auskrystallisiert.

27,8 mg Subst.: 0,93 ccm N (22°, 755 mm).

$C_{24}H_{19}O_2N$ Ber. N 3,96 Gef. N 3,84.

1,2,5-Triphenyl-3-benzoyl-pyrrol (V). Das Rohchlorid aus 1,7 g Säure wird mit 12 ccm Benzol übergossen und mit 1,7 g pulverisiertem Aluminiumchlorid unter öfterem Umschütteln 6 Stunden auf 60° erwärmt, danach wie üblich aufgearbeitet. Dabei erhält man das Keton in braunen Körnern, die man zur Entfernung beigemengten Harzes mit Methanol aus der Hülse extrahiert. Aus dem Extrakt setzt es sich als bräunliche Kruste ab, die beim Umlösen aus Pyridin in gelbliche Kryställchen vom Schmelzp. 238° übergeht. Ausbeute 0,5 g.

23,8 mg Subst.: 0,7 ccm N (22°, 758 mm).

$C_{29}H_{21}ON$ Ber. N 3,50 Gef. N 3,39.

2. Mit 5-Phenyl-2-benzyl-pyrrol-3-carbonsäure (IVa).

γ-Phenyl-α-phenacyl-β-amino-crotonsäure-äthylester, $H_5C_6.CH_2.C(.NH_2):C(.CH_2.CO.C_6H_5).CO_2C_2H_5$. Der Ester scheidet sich in farblosen Krystallen ab, wenn man 3 g *γ-Phenyl-α-phenacyl-acetessigester*[2]) in 15 ccm trocknem Äther löst, mit Ammoniak sättigt und einige

[1]) Dargestellt nach den Angaben von Kapf u. Paal, B. 21, 3061 (1888).

[2]) Rohprodukt aus 10,3 g γ-Phenyl-acetessigester, die in 50 ccm Äther erst mit 1,15 g Natrium, danach mit 10 g Phenacylbromid umgesetzt worden waren.

Tage bei Zimmertemperatur sich selbst überläßt. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol schmilzt er bei 166—167°.

29,0 mg Subst.: 1,1 ccm N (17°, 756 mm).

$C_{20}H_{21}O_2N$ Ber. N 4,33 Gef. N 4,44.

5-Phenyl-2-benzyl-pyrrol-3-carbonsäure-äthylester. Aus dem vorigen durch Aufkochen mit 1 n-Schwefelsäure. Nach dem Umlösen aus Methanol farblose Nädelchen, die bei 137° schmelzen.

30,0 mg Subst.: 86,7 mg CO_2, 17,1 mg H_2O. — 29,8 mg Subst.: 1,2 ccm N (25°, 756 mm).

$C_{20}H_{19}O_2N$	Ber.	C 78,68	H 6,22	N 4,59
	Gef.	„ 78,81	„ 6,37	„ 4,59.

Die *Säure* daraus krystallisiert aus Methanol oder Eisessig in farblosen Nadeln vom Schmelzp. 181°.

19,0 mg Subst.: 0,85 ccm N (18°, 756 mm).

$C_{18}H_{15}O_2N$ Ber. N 5,05 Gef. N 5,22.

Bei vorsichtigem Erwärmen mit Thionylchlorid verwandelte sie sich in ein braunes Harz, das sich weder durch Krystallisation noch durch Destillation i. Hochv. reinigen noch durch Umsetzung mit Anilin als das gewünschte Säurechlorid charakterisieren ließ.

3. Mit 1,5-Diphenyl-2-benzyl-pyrrol-3-carbonsäure (IVb).

1,5-Diphenyl-2-benzyl-pyrrol-3-carbonsäure-äthylester. 6,5 g γ-Phenyl-α-phenacyl-acetessigester in 30 ccm Eisessig werden 4 Stunden mit 6,5 g Anilin auf dem Wasserbad erhitzt, dann in Eiswasser eingerührt. Dabei fällt eine bräunliche teigartige Masse aus, der man die öligen Anteile durch Verreiben mit Äther entzieht. Der Rückstand ist der gesuchte Ester. Er krystallisiert aus Alkohol in gebüschelten farblosen Nadeln vom Schmelzp. 100—101°. Ausbeute 2,5 g.

17,3 mg Subst.: 0,57 ccm N (23°, 749 mm).

$C_{26}H_{23}O_2N$ Ber. N 3,67 Gef. N 3,74.

Die zugehörige *Säure* kommt aus Methanol in farblosen Nadeln vom Schmelzp. 191° heraus.

21,5 mg Subst.: 0,75 ccm N (22°, 754 mm).

$C_{24}H_{19}O_2N$ Ber. N 3,96 Gef. N 4,00.

Mit Thionylchlorid setzte sie sich zu einem braunen Harz um, das sich gut in Nitrobenzol löst. Cyclisierungsversuche damit blieben aber bisher ohne greifbares Ergebnis.

B. Versuche mit Indol-carbonsäuren.

1. 1-Methyl-1'-oxo-indeno-(2',3':2,3)-indol (X).

1-Methyl-3-phenyl-indol-2-carbonsäure (VII). 6,1 g as-Methyl-phenylhydrazin (0,05 Mol) werden in 26 ccm 2 n-Salzsäure gelöst und mit einer Lösung von 8,3 g Phenyl-brenztraubensäure in 75 ccm Methanol 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Die Abscheidung der Indolcarbonsäure beginnt bereits nach wenigen Minuten, ist aber erst nach dem Erkalten einigermaßen vollständig. Aus Eisessig erhält man sie in langen, farblosen Nadeln vom Schmelzp. 197—198°.

23,4 mg Subst.: 1,17 ccm N (21°, 747 mm).

$C_{16}H_{13}O_2N$ Ber. N 5,57 Gef. N 5,70.

Thionylchlorid verwandelt sie in das zugehörige *Chlorid*, das nach der Destillation i. Hochv. (Siedep.$_{0,5\,mm}$ 180°) aus Ligroin (Siedep. 120°) in farblosen Nadeln vom Schmelzp. 100° krystallisiert.

26,6 mg Subst.: 1,24 ccm N (22°, 747 mm).

$C_{16}H_{12}ONCl$ Ber. N 5,20 Gef. N 5,30.

Methyl-oxo-indeno-indol. 2,7 g des Säurechlorids (0,01 Mol) in 20 ccm Benzol werden mit 1,5 g Aluminiumchlorid anteilsweise versetzt und unter öfterem Umschütteln 18 Stunden bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Dann wird mit Eiswasser und Salzsäure zerlegt, die Benzolschicht nach kurzem Trocknen eingedampft und der Rückstand nach dem Ausziehen mit heißer Sodalauge mit Methanol aus der Hülse extrahiert. Aus dem rotbraunen Filtrat scheidet sich nach dem Einengen das Rohketon in harzdurchsetzten Krystallen (1 g) ab, die durch Waschen mit Methylenchlorid, Destillation i. Hochv. und Krystallisation aus Methanol gereinigt werden. Sie bilden danach Büschel rotbrauner Nadeln vom Schmelzp. 147—148°.

28,5 mg Subst.: 86,2 mg CO_2, 12,3 mg H_2O. — 20,4 mg Subst.: 1,08 ccm N (22°, 755 mm).

$C_{16}H_{11}ON$	Ber.	C 82,40	H 4,72	N 6,00
	Gef.	„ 82,49	„ 4,82	„ 6,08.

Das *2,4-Dinitrophenyl-hydrazon* des Ketons kommt aus Pyridin in langen bräunlich-violetten Nadeln vom Schmelzp. 313—314° heraus.

12,0 mg Subst.: 1,8 ccm N (20°, 749 mm).

$C_{22}H_{15}O_4N_5$ Ber. N 16,95 Gef. N 17,22.

1-Methyl-3-phenyl-indol. Wenn man, um den Ringschluß zu erreichen, 0,25 g 1-Methyl-3-phenyl-indol-2-carbonsäure in 1 ccm konz. Schwefelsäure einträgt, lösen sie sich unter leichter Erwärmung und alsbald einsetzender Gasentwicklung. Gießt man nach ihrem Aufhören

in Eiswasser, so scheidet sich das Indol in schnellerstarrenden Öltropfen ab. Es schmilzt nach dem Umlösen aus Methanol bei 65°, wie im Schrifttum angegeben, und entsteht auch ganz glatt, wenn man die Säure (1 g) kurze Zeit mit Eisessig (5 ccm) und einigen Tropfen konz. Salzsäure kocht.

2. 1-Methyl-2-phenyl-3-benzoyl-indol (XI).

Benzoylessigsäure-äthylester-as-methyl-phenyl-hydrazon. 10 g Benzoylessigester werden in 20 ccm Methanol mit 7 g as-Methyl-phenylhydrazin 16 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Beim Erkalten setzt sich das Hydrazon in derben, gelben Nadeln ab, die nach dem Umkrystallisieren bei 128° schmelzen. Ausbeute 9,2 g.

27,6 mg Subst.: 2,30 ccm N (22°, 755 mm).

$C_{18}H_{20}O_2N_2$ Ber. N 9,45 Gef. N 9,58.

1-Methyl-2-phenyl-indol-3-carbonsäure (VIII). Ihr *Äthylester* entsteht, wenn man 7 g des Hydrazons mit 35 ccm Alkohol übergießt und bei Zimmertemperatur durch Einleiten von Chlorwasserstoff in Lösung bringt, dann noch 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Dabei fällt neben Chlorammonium bereits ein Teil des Esters aus. Der Rest wird aus dem Filtrat mit Wasser ausgespritzt. Er krystallisiert aus Alkohol in farblosen Blättchen vom Schmelzp. 97°; Ausbeute 5,6 g. Sein *Pikrat* bildet gelbe Nadeln vom Schmelzp. 137—138°.

28,3 mg Subst.: 1,28 ccm N (22°, 756 mm).

$C_{18}H_{17}O_2N$ Ber. N 5,01 Gef. N 5,20.

Die *Säure* daraus krystallisiert aus Methanol in farblosen Nadeln vom Schmelzp. 201—202°.

32,2 mg Subst.: 1,6 ccm N (21°, 750 mm).

$C_{16}H_{13}O_2N$ Ber. N 5,57 Gef. N 5,69.

1-Methyl-2-phenyl-3-benzoyl-indol. Das Rohchlorid aus 2,5 g der Säure und 5 ccm Thionylchlorid wird i. Hochv. überdestilliert (es bildet danach ein farbloses, zähflüssiges Harz), in 20 ccm Benzol gelöst, mit 3 g Aluminiumchlorid versetzt und vor dem Aufarbeiten 24 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur unter öfterem Umschütteln sich selbst überlassen. Dem Reaktionsprodukt entzieht man durch Auskochen mit verdünnter Sodalösung die zurückgebildete Indolcarbonsäure und krystallisiert es dann aus Methanol oder Ligroin (Siedep. 120°) um, aus denen es sich in gelblichen, derben Krystallen vom Schmelzpunkt 130° absetzt[1]).

[1]) In Nitrobenzol lieferte das Chlorid unter den gleichen Bedingungen ein braunes Harz, aus dem wir keinen einheitlichen Stoff herausarbeiten konnten.

5,178 mg Subst.: 16,13 mg CO_2, 2,63 mg H_2O. — 3,092 mg Subst.: 0,124 ccm N (26°, 749 mm).

$C_{22}H_{17}ON$	Ber.	C 84,89	H 5,59	N 4,50
	Gef.	„ 84,96	„ 5,68	„ 4,51.

Sein *2,4-Dinitrophenyl-hydrazon* krystallisiert aus Pyridin in glänzenden, tiefroten Nadeln vom Schmelzp. 269°.

6,1 mg Subst.: 0,77 ccm N (24°, 756 mm).

$C_{28}H_{21}O_4N_5$ Ber. N 14,26 Gef. N 14,43.

Bei Ringschlußversuchen mit konz. Schwefelsäure wurde die Säure je nach den angewandten Bedingungen entweder unverändert zurückgewonnen oder sulfuriert.

3. 9-Methyl-2,3-benzo-1-oxo-1,4-dihydrocarbazol (XII).

1-Methyl-3-benzyl-indol-2-carbonsäure (IX). Wenn man 6,1 g as-Methyl-phenyl-hydrazin in 30 ccm 2 n-Salzsäure mit 8,1 g Benzylbrenztraubensäure und 50 ccm Methanol zum Sieden erhitzt, färbt sich das Gemisch dunkelrot und fängt nach wenigen Minuten an, die Indolcarbonsäure abzuscheiden. Ausbeute daran nach $^1/_2$-stündigem Kochen und Aufarbeiten der Mutterlaugen etwa 8 g, die aus Methanol oder Eisessig in langen Nadeln vom Schmelzp. 194° herauskommen.

26,3 mg Subst.: 1,25 ccm N (26°, 753 mm).

$C_{17}H_{15}O_2N$ Ber. N 5,28 Gef. N 5,37.

Das zugehörige *Chlorid* krystallisiert aus Ligroin in gelblichen Blättchen vom Schmelzp. 117—118°.

16,2 mg Subst.: 0,71 ccm N (21°, 755 mm).

$C_{17}H_{14}ONCl$ Ber. N 4,94 Gef. N 5,05.

9-Methyl-2,3-benzo-1-oxo-1,4-dihydro-carbazol. Das Rohchlorid aus 2,6 g Säure wird in 25 ccm Benzol mit der gleichen Menge Aluminiumchlorid durch 6-stündiges Erwärmen auf 50° cyclisiert. Den sodann löslichen Teil des Reaktionsproduktes haben wir gereinigt, indem wir ihn mit heißem Methanol auszogen und den Rückstand mehrfach aus Amylalkohol umkrystallisierten. So erhielten wir das Keton in gelblichen Blättchen vom Schmelzp. 215—216°. Ausbeute wechselnd, bisher günstigstenfalls 0,7 g.

25,4 mg Subst.: 76,7 mg CO_2, 12,1 mg H_2O. — 19,4 mg Subst.: 0,97 ccm N (25°, 754 mm).

$C_{17}H_{13}ON$	Ber.	C 82,59	H 5,26	N 5,66
	Gef.	„ 82,36	„ 5,35	„ 5,68.

C. Diketopiperazine aus Indol-2-carbonsäuren [1]).

1. 3′,3″-Diphenyl-1,2;4,5:1′,2′;1″,2″-di-indolo-3,6-diketopiperazin (XIII).

3-Phenyl-indol-2-carbonsäure [2]). 25,2 g Phenyl-brenztraubensäure-phenylhydrazon (0,1 Mol) in 120 ccm Alkohol werden nach dem Sättigen mit Chlorwasserstoff 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Aus der erkalteten Lösung fällt Wasser ein Gemisch von *Phenyl-indol-carbonsäure-äthylester* und *3-Phenyl-indol* als schwarzes, zähflüssiges Harz. Es wird 1 Stunde mit methanolischer Natronlauge (16 g Natriumhydroxyd in 260 ccm Methanol) gekocht, auf Zimmertemperatur abgekühlt und mit Wasser verdünnt, solange dieses noch eine Trübung von *3-Phenyl-indol* [3]) bewirkt. Aus dem Filtrat davon fällt Salzsäure *3-Phenyl-indol-2-carbonsäure* als amorphes Harz, das aber nach einiger Zeit krystallin wird. Sie schmilzt nach dem Umlösen aus Benzol bei 186°. Ausbeute 8,5 g.

3-Phenyl-indol-2-carbonsäure-chlorid. 4,7 g der Säure (0,02 Mol) werden durch Erwärmen mit 7 ccm Thionylchlorid in das Chlorid verwandelt, das nach dem Absaugen des Thionylchloridüberschusses als gelblichweiße Krystallmasse zurückbleibt. Es färbt sich um 160° dunkel und schmilzt bei 164° unter lebhafter Gasentwicklung, um dann wieder zu einem gelben Stoff zu erstarren, der sich bis 360° nicht verflüssigt.

25,55 mg Subst.: 1,2 ccm N (21°, 756 mm).

$C_{15}H_{10}ONCl$ Ber. N 5,49 Gef. N 5,42.

Diketopiperazin XIII. Es entsteht:

1. wenn man das Chlorid der 3-Phenyl-indol-2-carbonsäure bis zum Aufhören der Gasentwicklung auf 175—180° erhitzt;

2. wenn man eine Lösung des Chlorids (5,1 g) in Nitrobenzol (50 ccm) bei Zimmertemperatur anteilweise mit Aluminiumchlorid (2,7 g) versetzt und unter öfterem Umschütteln 2 Tage aufbewahrt, dann aufarbeitet wie üblich.

Beim Auskochen des braunen Reaktionsproduktes mit Essigester, der ein amorphes Harz herauslöst, hinterbleibt es als gelbes Pulver, das sich in den üblichen organischen Lösungsmitteln kaum, etwas reichlicher in siedendem Nitrobenzol löst. Im Hochv. kann es bei vorsichtigem Erhitzen mit freier Flamme unter starken Verlusten sublimiert werden.

---

[1]) Nach Versuchen von Herrn Dr. Wilhelm Scriba.

[2]) Vgl. dazu auch Manske, Perkin jun. u. Robinson, C. 1927, I, 1683.

[3]) Zuerst dargestellt aus Phenyl-acetaldehyd-phenylhydrazon von Emil Fischer u. Th. Schmidt, B. 21, 1811 (1888). Es wird am besten durch Destillation i. Hochv. gereinigt. Ausbeute 7,3 g.

26,3 mg Subst.: 79,2 mg CO_2, 9,4 mg H_2O. — 26,2 mg Subst.: 1,52 ccm N (23°, 752 mm).

$(C_{15}H_9ON)_2$ Ber. C 82,16 H 4,14 N 6,40
Gef. „ 82,13 „ 3,99 „ 6,62.

Aufspaltung zu 3-Phenyl-indol-2-carbonsäure-hydrazid. 0,6 g des Diketopiperazins werden mit 6 ccm Pyridin und 0,5 g Hydrazinhydrat 16 Stunden auf 200° erhitzt, danach in 100 ccm Wasser eingerührt. Das Hydrazid fällt dabei in weißen Flocken aus, die nach dem Umkrystallisieren aus Chloroform bei 227° schmelzen.

5,072 mg Subst.: 13,35 mg CO_2, 2,36 mg H_2O. — 2,867 mg Subst.: 0,41 ccm N (24°, 761 mm).

$C_{15}H_{13}ON_3$ Ber. C 71,71 H 5,18 N 16,73
Gef. „ 71,79 „ 5,21 „ 16,46.

Wenn man 0,5 g des Hydrazids in 8 ccm warmer 0,5 n-Salzsäure löst und mit 0,2 g Benzaldehyd in 12 ccm Methanol vermischt, scheidet sich seine *Benzalverbindung* in weißen Flocken ab. Sie schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Methanol bei 237°.

11,3 mg Subst.: 1,25 ccm N (23°, 750 mm).

$C_{22}H_{17}ON_3$ Ber. N 12,39 Gef. N 12,59.

2. 5′,5″-Dimethyl-3′,3″-diphenyl-1,2; 4,5:1′,2′; 1″,2″-di-indolo-3,6-diketo-piperazin.

Phenyl-brenztraubensäure-4-toluyl-hydrazon. 10,7 g p-Toluidin werden in 17 ccm konzentrierter Schwefelsäure + 50 ccm Wasser mit 7 g Natriumnitrit in 35 ccm Wasser diazotiert und bei 0° langsam in eine Lösung von 22 g α-Benzyl-acetessigester in 150 ccm Methanol + 30 ccm 10 n-Natronlauge eingerührt. Das Ganze wird bis zum nächsten Tage im Eisschrank verwahrt. Dann verdünnt man mit 750 ccm Wasser, nimmt das dabei ausfallende rotbraune Öl mit Äther auf und kocht es nach dem Abtreiben des Äthers 1 Stunde mit 200 ccm 6-proc. methanolischer Natronlauge. Nach dem Erkalten verdünnt man bis zu bleibender Trübung mit Wasser und fällt das Hydrazon durch 2 n-Salzsäure (etwa 160 ccm) in gelblichen Flocken vom Schmelzp. 145—146°. Ausbeute 18 g.

5-Methyl-3-phenyl-indol-2-carbonsäure und *5-Methyl-3-phenyl-indol.* 13,4 g des Hydrazons in 60 ccm Alkohol werden wie vorher durch Sättigen mit Chlorwasserstoff und Erwärmen cyclisiert und weiter verarbeitet. Aus dem Filtrat vom Indol[1]) wird durch 2 n-Salzsäure *5-Methyl-*

[1]) *5-Methyl-3-phenyl-indol.* Es wird durch Destillation i. Hochv. von einem erheblich höher siedenden, nicht krystallisierbaren, bräunlichen Harz befreit und krystallisiert danach aus Ligroin (Siedep. 120°) in farblosen Nadeln vom Schmelzp. 105°. Ausbeute 3,3 g.

29,8 mg Subst.: 1,75 ccm N (23°, 764 mm).

$C_{15}H_{13}N$ Ber. N 6,76 Gef. N 6,81.

3-phenyl-indol-2-carbonsäure gefällt, die nach dem Umkrystallisieren aus Chloroform bei 219—220° schmilzt. Ausbeute 3 g.

5-Methyl-3-phenyl-indol-2-carbonsäure-chlorid. Es bleibt beim Abtreiben des Thionylchlorids als grauer Krystallkuchen zurück und kann durch fraktioniertes Lösen in Petroläther (Siedep. 60°) gereinigt werden. Dabei gehen die Verunreinigungen in den ersten Auszug. Es schmilzt von 170° ab allmählich unter vorübergehender Dunkelfärbung und erstarrt bei weiterer Wärmezufuhr wieder, indem es sich in das Diketopiperazin verwandelt.

15,5 mg Subst.: 0,74 ccm N (20°, 754 mm).

$C_{16}H_{12}ONCl$ Ber. N 5,20 Gef. N 5,48.

Das *Diketopiperazin* ähnelt in seinen Eigenschaften weitgehend der nicht methylierten Verbindung. Aus Chloroform (mehrtägige Extraktion aus der Hülse) setzt es sich in dunkelgelben Nädelchen ab, die sich erst oberhalb 360° unter Bildung eines gelben Sublimats zersetzen.

21,3 mg Subst.: 1,08 ccm N (20°, 753 mm).

$(C_{16}H_{11}ON)_2$ Ber. N 6,01 Gef. N 5,87.

Über vielkernige kondensierte Systeme mit heterocyclischen Ringen. XII.

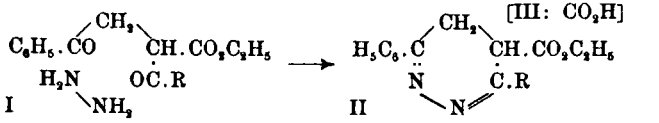
Über 3-Phenyl-1,2-diaza-anthron und einige andere Pyridazin-abkömmlinge;

von *Walther Borsche* und *Aloys Klein.*

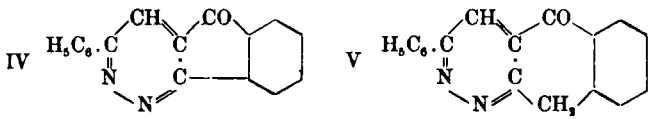
(Eingelaufen am 23. Mai 1941.)

Zum Aufbau vielkerniger kondensierter Systeme mit einem Pyridazinring haben wir uns wie schon in einigen ähnlichen Fällen des intramolekularen Ringschlusses zwischen Phenyl (bzw. Benzyl) und Carboxyl bei Pyridazinabkömmlingen mit Nachbarstellung dieser Substituenten bedient, und zwar bei der *3,6-Diphenyl-pyridazin-4-carbonsäure* (IIIa) und bei der *6-Phenyl-3-benzyl-pyridazin-4-carbonsäure* (IIIb). Erstere gewannen wir durch Kondensation von *Phenacyl-*

benzoyl-essigester (Ia) mit Hydrazin zu *3,6-Diphenyl-4,5-dihydro-pyridazin-4-carbonsäure-ester* (IIa), Dehydrierung und Verseifung:

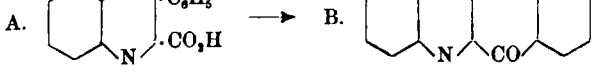


die Säure IIIb auf die gleiche Weise aus *α-Phenacyl-γ-phenyl-acetessigester* (Ib). 3,6-Diphenyl-pyridazin-4-carbonsäure (IIIa) sollte bei der Cyclisierung *2-Phenyl-3,4-diaza-9-oxo-fluoren* (IV) geben, 6-Phenyl-3-benzyl-pyridazin-4-carbonsäure (IIIb) *3-Phenyl-1,2-diaza-anthron* (V):



Nach unsern bisherigen Erfahrungen über solche Ringschlüsse bilden sich Ringsysteme von Fluorenon-artigem Bau leichter als Ringsysteme vom Typus des Anthrons. Wir hatten deshalb bei unsern Cyclisierungsversuchen mit einem Mißerfolg eher bei der Säure IIIb als bei der Säure IIIa gerechnet. Wider alles Erwarten bot aber gerade bei ersterer der Ringschluß keine besondere Schwierigkeit, während er uns bei der Säure IIIa auf keine Weise gelang — weshalb nicht, können wir vorläufig nicht mit Bestimmtheit sagen. Wir halten es aber auf Grund anderweitiger noch nicht veröffentlichter Beobachtungen[1]) nicht

[1]) Z. B. läßt sich *2-Phenyl-chinoxalin-3-carbonsäure* (A.; aus 2-Phenyl-3-styryl-chinoxalin durch Oxydation mit Permanganat!) nach Versuchen von Herrn Dr. Helmut Hahn, die infolge des Kriegsausbruchs leider nicht ganz zum Abschluß gekommen sind, durch Ringschluß nur schwierig in das auf anderem Wege leicht zugängliche *2,3-Benzo-1,4-diaza-9-oxo-fluoren* (B.) verwandeln:

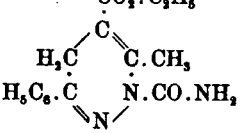


für ausgeschlossen, daß der Einfluß des heterocyclischen Kernes auf die Bindungsverhältnisse im Benzolkern (der bei IIIb durch das zwischen beide eingeschobene $>CH_2$ ausgeschaltet ist!) die Schuld daran trägt, indem er die Bildung des dem endgültigen Ringschluß vorhergehenden Anlagerungsproduktes erschwert oder ganz verhindert.

Im Anschluß an die Synthese der 6-Phenyl-3-benzyl-pyridazin-4-carbonsäure (IIIb) aus γ-Phenyl-α-phenacyl-acetessigester haben wir auch *α-Phenacyl-acetessigester* (Ic) selbst mit Hydrazin umgesetzt und sind so über *3-Methyl-6-phenyl-4,5-dihydro-pyridazin-4-carbonsäure-äthylester* (IIc) zur *3-Methyl-6-phenyl-pyridazin-4-carbonsäure* (IIIc) gekommen. Über ihren Schmelzpunkt erhitzt, verliert sie CO_2 und verwandelt sich in *3-Methyl-6-phenyl-pyridazin*, das auf andere Weise bereits von Paal und Denks erhalten[1]) und wie 2-Picolin durch die Reaktionsfähigkeit seines Methyls ausgezeichnet ist.

Einen Stoff $C_{15}H_{17}O_3N_3$, der seiner Bildung nach zu dem Ester IIIb in naher Beziehung stehen müßte, haben Borsche und Spannagel vor vielen Jahren durch Einwirkung von Semicarbazid auf Phenacylacetessigester gewonnen und als *3-Methyl-6-phenyl-2,5-dihydro-pyridazin-2-carbonamido-4-carbonsäure-äthylester* (VI) formuliert[2]):

VI.



Wir haben uns bemüht, diese Formel als richtig zu beweisen, haben aber den Widerstand, den der Stoff seinem Abbau zu 3-Methyl-6-phenyl-pyridazin entgegensetzte, bisher nicht überwinden können. Das Carboxäthyl ist zwar durch Verseifung der Estergruppe und Destillation der Säure leicht zu entfernen. Aber alle Versuche, das danach übrigbleibende Säureamid zu 3-Methyl-6-phenyl-2,5-dihydro-pyridazin-2-carbonsäure zu hydrolysieren, ließen es entweder unverändert oder führten zu undefinierbaren Zersetzungsprodukten.

---

[1]) B. **36**, 491 (1903).

[2]) A. **331**, 298 (1904).

Beschreibung der Versuche.

I. 3-Phenyl-1,2-diaza-anthron (V).

6-Phenyl-3-benzyl-4,5-dihydro-pyridazin-4-carbonsäure-äthylester (IIb).

Wenn man 13,2 g γ-Phenyl-α-phenacyl-acetessigester (Rohprodukt aus Na-γ-Phenyl-acetessigester und Phenacylbromid) in 100 ccm Alkohol mit 4 g Hydrazinhydrat bei Zimmertemperatur zusammenbringt, scheiden sich nach einiger Zeit aus dem Gemisch reichlich farblose Nadeln vom *Phenyl-phenacyl-acetessigester-dihydrazon* ab, die nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 162—163° schmelzen.

25,9 mg Subst.: 3,40 ccm N (17°, 758 mm).

$C_{20}H_{24}O_2N_4$ Ber. N 15,91 Gef. N 15,41.

Bei längerem Kochen seiner alkoholischen Lösung spaltet der Stoff Hydrazin ab und verwandelt sich in den *cyclischen Ester* IIb, der in grünlich gelben, grün fluorescierenden Blättchen vom Schmelzp. 115° auskrystallisiert.

29,1 mg Subst.: 80,0 mg CO_2, 16,5 mg H_2O. — 30,6 mg Subst.: 2,35 ccm N (24°, 756 mm).

$C_{20}H_{20}O_2N_2$	Ber.	C 75,00	H 6,25	N 8,75
	Gef.	„ 74,97	„ 6,34	„ 8,77.

6-Phenyl-3-benzyl-pyridazin-4-carbonsäure.

3,2 g des Dihydro-esters IIb in 90 ccm Eisessig werden durch 1-stündiges Erwärmen mit 1,5 g Chromtrioxyd dehydriert. Auf vorsichtigen Zusatz von Wasser fällt der *Pyridazin-carbonsäure-ester* IIc als allmählich erstarrendes Öl aus. Er krystallisiert aus Alkohol in farblosen Blättern vom Schmelzp. 77—78° und liefert, mit alkoholischer Kalilauge verseift, *6-Phenyl-3-benzyl-pyridazin-4-carbonsäure*, die aus Methanol + Wasser in farblosen, bei 195—196° unter Zers. schmelzenden Blättchen herauskommt.

24,8 mg Subst.: 2,10 ccm N (23°, 751 mm).

$C_{18}H_{14}O_2N_2$ Ber. N 9,65 Gef. N 9,64.

6-Phenyl-3-benzyl-pyridazin.

0,3 g der Säure IIc wurden in einem Schwertkölbchen bis zum Aufhören der Gasentwicklung auf 200—210° erhitzt und danach i. V. überdestilliert. Das Destillat, ein gelbliches Öl, das beim Erkalten erstarrte, krystallisierte aus Ligroin in Büscheln langer, farbloser Nadeln vom Schmelzpunkt 142°. Ausbeute 0,21 g.

4,599 mg Subst.: 13,92 mg CO_2, 2,38 mg H_2O.

$C_{17}H_{14}N_2$ Ber. C 82,92 H 5,69 Gef. C 82,55 H 5,78.

3-Phenyl-1,2-diaza-anthron (V).

Das Rohchlorid aus 2,9 g Phenyl-benzyl-pyridazin-carbonsäure (0,01 Mol) und 10 ccm Thionylchlorid wird in 30 ccm Nitrobenzol mit 3 g Aluminiumchlorid 6 Stunden auf 50—60° erwärmt usw. Den Rückstand vom Abblasen des Nitrobenzols zieht man zur Entfernung zurückgebildeter Säure mit Sodalösung aus. Aus seiner Lösung in Methanol krystallisieren nach mehrstündigem Kochen mit Tierkohle schwach bräunliche, wetzsteinförmige Krystalle aus, die vielfach zu scherenartigen Gebilden verwachsen sind, und nach wiederholtem Umkrystallisieren bleibend bei 236° schmelzen. Ausbeute etwa 1 g.

15,4 mg Subst.: 44,70 mg CO_2, 5,93 mg H_2O. — 15,8 mg Subst.: 1,38 ccm N (22°, 753 mm).

$C_{13}H_{12}ON_2$ Ber. C 79,41 H 4,41 N 10,29

Gef. „ 79,16 „ 4,30 „ 10,02.

Das *2,4-Dinitrophenyl-hydrazon* des Anthrons krystallisiert aus Essigester in langen, gelben Nadeln vom Schmelzp. 244°.

10,4 mg Subst.: 1,67 ccm N (24°, 755 mm).

$C_{24}H_{16}O_4N_6$ Ber. N 18,58 Gef. N 18,33.

II. Ringschlußversuche mit 3,6-Diphenyl-pyridazin-4-carbonsäure [IIIa[1])].

3,6-Diphenyl-4,5-dihydro-pyridazin-4-carbonsäure-äthylester (IIa).

9,3 g Phenacyl-benzoyl-essigester (0,03 Mol) in 180 ccm Alkohol werden bei Zimmertemperatur mit 1,75 g Hydrazinhydrat einige Stunden

[1]) Durchgeführt von Fräulein Dr. Mechtild Wagner-Roemmich.

sich selbst überlassen. Danach hat sich der *Ester* IIa in langen, gelben Nadeln (7,5 g) abgeschieden. Sie schmelzen nach dem Umlösen aus Alkohol bei 118°.

33,8 mg Subst.: 2,73 ccm N (23°, 756 mm).

$C_{19}H_{18}O_2N_2$ Ber. N 9,15 Gef. N 9,26.

3,6-Diphenyl-pyridazin-4-carbonsäure. 9,2 g des Dihydro-esters IIa in 270 ccm Eisessig werden mit 4 g Chromtrioxyd wie unter I. dehydriert und aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt, *3,6-Diphenyl-pyridazin-4-carbonsäure-äthylester* (IIIa), löst sich leicht in den üblichen organischen Lösungsmitteln. Aus Eisessig + Wasser setzt er sich in farblosen Nadeln ab, die bei 100° schmelzen (8,2 g). Die zugehörige *Säure* schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 221°.

11,0 mg Subst.: 29,9 mg CO_2, 4,4 mg H_2O. — 27,4 mg Subst.: 2,37 ccm N (24°, 765 mm).

$C_{17}H_{12}O_2N_2$ Ber. C 73,91 H 4,35 N 10,14
Gef. „ 74,13 „ 4,47 „ 10,01.

Ihr *Chlorid* bleibt als gelbliche Krystallmasse zurück, wenn man die Säure mit der 10-fachen Gewichtsmenge Thionylchlorid unter den üblichen Bedingungen umsetzt. Das daraus leicht gewinnbare *3,6-Diphenyl-pyridazin-4-carbonsäure-anilid* krystallisiert aus Alkohol in feinen, farblosen Nadeln vom Schmelzp. 206°.

21,9 mg Subst.: 2,3 ccm N (24°, 756 mm).

$C_{23}H_{17}ON_3$ Ber. N 11,97 Gef. N 12,01.

Ringschlußversuche nach Friedel-Crafts mit dem Chlorid, die wir sowohl in Benzol wie in Nitrobenzol durchführten, blieben ebenso erfolglos wie unsere Bemühungen, den Ringschluß durch Erwärmen der Säure mit konz. Schwefelsäure oder mit Phosphoroxychlorid zu erreichen. In allen Fällen wurde schließlich die Säuremenge, von der wir ausgegangen waren, unverändert wiedergewonnen.

III. Einige Abkömmlinge der 3-Methyl-6-phenyl-pyridazin-4-carbonsäure (IIIc).

3-Methyl-6-phenyl-4,5-dihydro-pyridazin-carbonsäure-äthylester (IIc).

25 g Phenacyl-acetessigester (0,1 Mol) in 100 ccm Alkohol werden bei Zimmertemperatur mit 6 g Hydrazinhydrat versetzt. Nach 3 Tagen ist die Hauptmenge des Dihydro-pyridazins auskrystallisiert, den Rest fällt man aus dem Filtrat davon durch vorsichtiges Verdünnen mit Wasser. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bildet es gelbe Nadeln vom Schmelzp. 98°; Ausbeute 14 g.

21,5 mg Subst.: 54,2 mg CO_2, 12,4 mg H_2O. — 31,4 mg Subst.: 3,18 ccm N (24°, 760 mm).

$C_{14}H_{16}O_2N_2$	Ber.	C 68,85	H 6,55	N 11,47
	Gef.	„ 68,76	„ 6,42	„ 11,63.

3-Methyl-6-phenyl-pyridazin-4-carbonsäure. 4,8 g des Dihydroesters IIc in 30 ccm Eisessig werden durch Erwärmen mit 2 g Chromtrioxyd in 2 ccm Wasser dehydriert. Dann wird mit Wasser ausgespritzt und im Eisschrank verwahrt, bis das zunächst ausgefallene braune Öl erstarrt ist. Durch längeres Kochen seiner Methanol-lösung mit Tierkohle erhält man den Stoff in farblosen Krystallen vom Schmelzpunkt 53°. 2,4 g davon werden durch 2-stündiges Erwärmen mit 20 ccm Methanol + 5 ccm 10n-Kalilauge verseift. Aus der mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnten und eingeengten Lösung fällt Salzsäure *die Säure* in farblosen Krystallen, die sich nach dem Umkrystallisieren aus Methanol bei 201° unter CO_2-Abspaltung verflüssigen.

24,0 mg Subst.: 2,75 ccm N (25°, 765 mm).

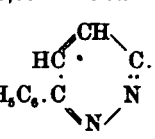
$C_{12}H_{10}O_2N_2$ Ber. N 13,08 Gef. N 13,21.

Bei der thermischen Zersetzung i. V. gibt die Säure ein öliges Destillat von *3-Methyl-6-phenyl-pyridazin*, das schnell erstarrt. Aus Ligroin (Siedep. 80°) krystallisiert es übereinstimmend mit der Beschreibung von Paal und Dencks in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 104—105°.

24,9 mg Subst.: 71,1 mg CO_2, 12,8 mg H_2O.

$C_{11}H_{10}N_2$ Ber. C 77,65 H 5,88 Gef. C 77,87 H 5,75.

3-Styryl-6-phenyl-pyridazin,



1,7 g Methyl-phenyl-pyridazin werden mit 1,1 g Benzaldehyd und 1,5 g Acetanhydrid im Bombenrohr 6 Stunden auf 130—140° erhitzt. Danach wird der Rohrinhalt mit Methanol heraus gelöst und durch Krystallisation aus einem Gemisch von Chloroform und Methanol gereinigt. Gelbliche Nadeln vom Schmelzp. 184°; Ausbeute 1,6 g.

31,1 mg Subst.: 2,92 ccm N (25°, 765 mm).

$C_{18}H_{14}N_2$ Ber. N 10,85 Gef. N 10,79.

Mit Anisaldehyd vereinigt sich Methyl-phenyl-pyridazin unter denselben Bedingungen und mit gleicher Ausbeute zu *3-(4'-Methoxy-styryl)-6-phenyl-pyridazin*. Es krystallisiert in hellgelben Nadeln und schmilzt bei 200°.

31,5 mg Subst.: 2,65 ccm N (25°, 763 mm).

$C_{19}H_{16}ON_2$ Ber. N 9,72 Gef. N 9,67.

3-Methyl-6-phenyl-2,5-dihydro-pyridazin-2-carbonamido-4-carbonsäure.

2,9 g des zugehörigen Äthylesters vom Schmelzp. 248° [1]) (0,01 Mol) werden durch 2-stündiges Kochen mit 60 ccm Methanol + 10 ccm 10n-Kalilauge verseift. Die dabei erhaltene *Säure* schmilzt nach dem Umkrystallisieren bei 254° unter Zers. Ihre Zusammensetzung entspricht der Formel $C_{13}H_{13}O_3N_3$. Die Carbamidogruppe hat sich also der Hydrolyse entzogen.

23,8 mg Subst.: 52,4 mg CO_2, 10,8 mg H_2O.

$C_{13}H_{13}O_3N_3$ Ber. C 60,23 H 5,01 Gef. C 60,04 H 5,07.

Der Stoff, der bei vorsichtigem Erhitzen der Säure über ihren Schmelzpunkt (auf etwa 260°) entsteht, ist *3-Methyl-6-phenyl-2,5-dihydro-pyridazin-2-carbonsäure-amid.* Es wird nach dem Übertreiben i. V. aus Methanol umkrystallisiert und bildet danach gelbliche, bei 147° schmelzende Blättchen.

14,2 mg Subst.: 34,8 mg CO_2, 7,9 mg H_2O.

$C_{12}H_{13}ON_3$ Ber. C 66,97 H 6,04 Gef. C 66,84 H 6,22.

Ein Isomeres dieses Stoffes hat Spannagel aus Phenacyl-aceton durch Kondensation mit Semicarbazid erhalten [2]). Es krystallisiert aus Alkohol in gelblichen, glänzenden Blättchen und schmilzt nach vorheriger Schwärzung um 235°.

0,0994 g Subst.: 0,2430 g CO_2, 0,0558 g H_2O. — 0,1190 mg Subst.: 20,8 ccm N (22°, 748 mm).

$C_{12}H_{13}ON_3$	Ber.	C 66,97	H 6,04	N 19,53
	Gef.	„ 66,67	„ 6,28	„ 19,40.

[1]) Über seine Darstellung aus Phenacyl-acetessigester und Semicarbazid vgl. Borsche u. Spannagel, A. **331**, 312 (1904).

[2]) Max Spannagel, Diss. Göttingen 1903, S. 59.

Zur Kenntnis des Leukopterins[1]);

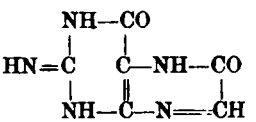
von *Clemens Schöpf* und *Rolf Reichert*[2])

[mitbearbeitet von *Kurt Riefstahl*[3])].

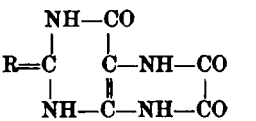
[Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule in Darmstadt.]

(Eingelaufen am 11. Juni 1941.)

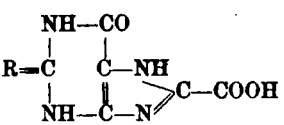
Nach den Versuchen von R. Purrmann über die Synthese des Xanthopterins[4]) und Leukopterins[5]) kann es kaum einem Zweifel mehr unterliegen, daß dem Xanthopterin die Formel I, dem Leukopterin die Formel II zukommt.



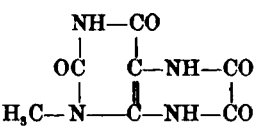
I



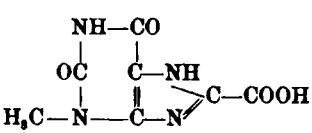
II R = NH; III R = O



IV R = NH; V R = O



VI



VII

[1]) VIII. Mitteilung über Insektenfarbstoffe von C. Schöpf und Mitarbeitern; als VII bezeichnen wir die Arbeit Naturwiss. 28, 478 (1940), als IV—VI die Arbeiten A. 539, 128, 156 und 168 (1939), als II und III die Arbeiten A. 524, 49 u. 124 (1936), als I die Arbeit A. 507, 266 (1933).

[2]) Die vorliegende Arbeit stellt einen Teil der noch nicht abgeschlossenen Dissertation von R. Reichert dar.

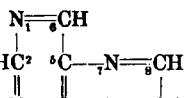
[3]) Diplomarbeit, Techn. Hochschule Darmstadt 1939.

[4]) A. 546, 98 (1940).

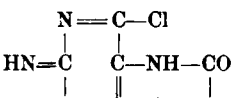
[5]) A. 544, 182 (1940).

War für das letztere auf Grund der Synthese aus 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin und Oxalsäure zuerst auch noch die Formel IV möglich, so wurde diese später durch den Befund ausgeschlossen, daß das unter den Bedingungen der Leukopterinsynthese aus 3-Methyl-2,6-dioxy-4,5-diamino-pyrimidin und Oxalsäure entstehende 3-Methyl-desimino-leukopterin (VI) verschieden ist von der von W. Traube[1]) dargestellten 3-Methyl-xanthin-8-carbonsäure [VII][2]). Diese Isomerie ist nur zu verstehen, wenn beim Schmelzen mit Oxalsäure ein Sechsring gebildet wird. Die Formel II des Leukopterins steht im übrigen auch in bester Übereinstimmung mit seinem Absorptionsspektrum, das für eine naphtalinartige Vernetzung der Chromophore spricht[3]).

Leukopterin und das zu Leukopterin oxydierbare[4]) Xanthopterin leiten sich demnach von dem Pyrimidino-pyrazin der Formel VIII ab, das wir in Übereinstimmung mit den Herren Wieland und Purrmann als „*Pteridin*"



VIII



IX

bezeichnen und wie in der Formel angegeben beziffern[5]). Das Leukopterin (II) ist demnach, wenn man der Bezeichnung wie in der Pyrimidin- und Purin-Reihe üblich, die Enolform zugrunde legt, als 2-Amino-6,8,9-trioxy-pteridin, das Xanthopterin (I) als 2-Amino-6,8-dioxy-pteridin zu bezeichnen. Das aus Leukopterin bei der Einwirkung von

[1]) A. **432**, 276 (1923). [2]) A. **546**, 98 (1940).

[3]) H. Fromherz u. A. Kotzschmar, A. **534**, 283 (1938).

[4]) H. Wieland u. R. Purrmann, A. **539**, 179 (1939); **544**, 163 (1940).

[5]) Für die Verbindung VIII ist von F. Sachs u. G. Meyerheim, die eine Reihe von Derivaten von VIII dargestellt haben, B. **41**, 3958 (1908) der Name „Azinpurin" vorgeschlagen worden, der sich nicht eingeführt hat und den wir wegen seiner Schwerfälligkeit durch „Pteridin" ersetzen. Die Bezifferung ist bei Sachs und Meyerheim dieselbe wie in VIII.

salpetriger Säure[1]) oder synthetisch aus 2,6-Dioxy-4,5-diamino-pyrimidin und Oxalsäure[2]) erhältliche Desiminoleukopterin (III) ist das 2,6,8,9-Tetraoxy-pteridin, das aus 2,6-Dioxy-4,5-diamino-pyrimidin und Glyoxal erhältliche Lumazin[3]) das 2,6-Dioxy-pteridin.

Von den Umsetzungen des Leukopterins ist eine von der Formel II aus schwer zu verstehen, das ist sein mit überschüssigem Phosphorpentachlorid zu erreichender Übergang in das sog. „Leukopterylchlorid". Dem Leukopterylchlorid muß auf Grund seiner Reduzierbarkeit mit Jodwasserstoffsäure zum 6-Desoxy-leukopterin (= 2-Amino-8,9-dioxy-pteridin), dessen Konstitution durch die Synthese aus 2,4,5-Triamino-pyrimidin und Oxalsäure sichergestellt ist, die Konstitution des 2-Amino-6-chlor-8,9-dioxy-pteridins (IX) zukommen[4]). Bei seiner Bildung ist also nur *ein* Sauerstoffatom des Leukopterins in der 6-Stellung durch Chlor ersetzt worden, während man auf Grund der Formel II des Leukopterins die Bildung einer Trichlorverbindung erwarten sollte. Die Bildung einer Monochlorverbindung schien uns eine Zeitlang neben anderem[5]) sehr für die Formel IV für Leukopterin zu sprechen, die beim Behandeln mit Phosphorpentachlorid die Bildung eines Säurechlorids und durch dessen Hydrolyse beim Aufarbeiten des Reaktionsprodukts schließlich die Bildung einer Monochlorverbindung erwarten ließ.

Um diesen Widerspruch aufzuklären, haben wir die Umsetzung des Desimino-leukopterins (= 2,6,8,9-Tetraoxypteridins; III) mit Phosphorpentachlorid näher untersucht, wobei wir die Desimino-Verbindung wählten, um Komplikationen durch die Aminogruppe zu vermeiden. Arbeitet man

[1]) A. **507**, 245 (1933).

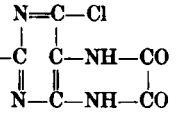
[2]) R. Purrmann, A. **546**, 100 (1940).

[3]) R. Kuhn u. A. H. Cook, B. **70**, 761 (1937); es ist auf anderen Wegen bereits von O. Kühling, B. 28, 1970 (1895) und von S. Gabriel u. A. Sonn, B. 40, 4857 (1907) dargestellt und von ersterem als „einfachstes Alloxazin" bezeichnet worden. Im Beilstein 4. Aufl. ist Bd. 26, S. 493 außerdem der Name „Pyrazino-uracil" angegeben.

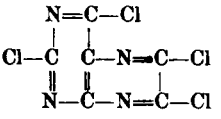
[4]) H. Wieland, A. Tartter u. R. Purrmann, A. **595**, 209 (1940).

[5]) Naturwiss. 28, 478 (1940).

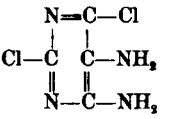
hier wie bei der Darstellung des Leukopterylchlorids, so erhält man ein Dichlorid der Zusammensetzung $C_6H_2O_2N_4Cl_2$, in dem also nur 2 von den 4 Sauerstoffatomen des Desimino-leukopterins durch Chlor ersetzt worden sind, nämlich wie im Leukopterin das in 6-Stellung stehende und außerdem, da die übrigen von vornherein vorhandenen Sauerstoffatome des Leukopterins nicht substituiert werden, das bei der Reaktion des Leukopterins mit salpetriger Säure in der 2-Stellung neu eingetretene Sauerstoffatom. Dem Dichlorid kommt danach die Konstitution X des 2,6-Dichlor-8,9-dioxy-pteridins zu, und es bleibt wiederum unverständlich, warum die Sauerstoffatome an C_8 und C_9 nicht durch Chlor ersetzt worden sind.



X



XI



XII

Die Lösung der Schwierigkeit ergab sich, als wir das Umsetzungsprodukt von Desimino-leukopterin mit überschüssigem Phosphorpentachlorid sehr vorsichtig unter Vermeidung von Alkali aufarbeiteten. Es ließ sich dann ein schön krystallisiertes, in Äther lösliches und i. Hochv unzersetzt sublimierbares Chlorierungsprodukt vom Schmelzpunkt 161° isolieren, dessen Analyse die Zusammensetzung $C_6N_4Cl_4$ ergab. Es waren also bei seiner Bildung alle 4 Sauerstoffatome des Desimino-leukopterins durch Chlor ersetzt worden, wie es von der Leukopterinformel II bzw. der Desimino-leukopterinformel III aus zu erwarten war. Dem Reaktionsprodukt mußte die Konstitution des *2,6,8,9-Tetrachlor-pteridins* (XI) zukommen. Daß es das ursprüngliche Kohlenstoff–Stickstoffgerüst noch unverändert enthält, geht daraus hervor, daß aus ihm bei der energischen Hydrolyse mit 25-proc. Natronlauge im Autoklaven bei 140° Desimino-leukopterin zurückerhalten wird, das wir durch seine Eigenschaften, die Analyse und das Debye-Scherrer-Diagramm identifizierten.

Die Bildung einer Verbindung $C_6N_4Cl_4$ aus Desimino-leukopterin ist bei Annahme der Leukopterinformel IV und damit der Desimino-leukopterinformel V nicht verständlich; sie ist vielmehr ein neuer Beweis für die Richtigkeit der Leukopterinformel II, die nun auf 2 Wegen gesichert ist.

Die auffälligste Eigenschaft des Tetrachlor-pteridins [XI[1])] ist die nicht vorauszusehende Tatsache, daß 2 von den 4 Chloratomen außergewöhnlich leicht hydrolytisch abgespalten werden. Es genügt, eine ätherische Lösung des Tetrachlorpteridins mit Wasser zu schütteln, um bereits eine teilweise Hydrolyse der Chloratome zu erreichen. Glatt und quantitativ werden die zwei bevorzugt reagierenden Chloratome durch Schütteln mit verdünntem Alkali schon in der Kälte eliminiert, wobei dieselbe Verbindung $C_6H_2O_2N_4Cl_2$ erhalten wird, die man auch bei unvorsichtiger Aufarbeitung des Umsetzungsproduktes von Desimino-leukopterin mit Phosphorpentachlorid unter Verwendung von Alkali offenbar durch Hydrolyse des zuerst entstehenden Tetrachlor-pteridins erhält. Die Konstitution des Dichlorids als eines 2,6-Dichlor-8,9-dioxy-pteridins (X) ist bereits oben abgeleitet worden. Sie wird weiter durch den Befund gestützt, daß in dem von uns dargestellten 2,6-Dichlor-4,5-diamino-pyrimidin [XII[2])] die beiden Chloratome sehr fest gebunden sind, woraus man schließen darf, daß auch im Tetrachlor-pteridin (XI) die Chloratome in der 2- und 6-Stellung die schwer hydrolysierbaren sind. Versuche, das 2,6-Dichlor-8,9-dioxypteridin aus dem 2,6-Dichlor-4,5-diamino-pyrimidin (XII) durch Schmelzen mit Oxalsäure analog der Leukopterinsynthese darzustellen, mißlangen, da unter den Bedingungen der Synthese bereits in erheblichem Umfang Hydrolyse der Chloratome eintritt; mit Oxalylchlorid reagiert XII andererseits unter Verknüpfung zweier Moleküle. Über diese Versuche sowie über die Darstellung des 2,6-Dichlor-4,5-diamino-pyrimidins wird später in anderem Zusammenhang berichtet werden.

---

[1]) Da diese Bezeichnung eindeutig ist, können die Ziffern 2, 6, 8, 9 wegbleiben.

[2]) Noch nicht veröffentlicht.

Die auffallend leichte Hydrolysierbarkeit der Chloratome in der 8,9-Stellung des Pteridinskeletts läßt nun ohne weiteres verstehen, warum bei der Darstellung des Leukopterylchlorids nur ein Sauerstoffatom des Leukopterins substituiert wird. Die an C_8 und C_9 tretenden Chloratome müssen bei der Aufarbeitung, bei der das Reaktionsprodukt mit wäßrigem Ammoniak behandelt wird, ebenso leicht hydrolysiert werden wie die entsprechenden Chloratome in XI. Eine Erklärung für die große Reaktionsfähigkeit der Chloratome in 8- und 9-Stellung können wir nicht geben; auf Grund der Formel sollte man vielmehr erwarten, daß sie als „aromatisch" gebundene Halogenatome an einem Sechsring mit 3 Doppelbindungen besonders wenig reaktionsfähig sein würden.

Die große Reaktionsfähigkeit dieser Chloratome läßt sich auch eindrucksvoll zeigen, wenn man in eine trockene ätherische Lösung von XI Ammoniakgas einleitet. Schon nach wenigen Sekunden, also fast so rasch wie bei einem Säurechlorid, trübt sich die ätherische Lösung durch die Abscheidung von Ammonchlorid. Neben einem noch nicht näher charakterisierten Reaktionsprodukt konnte eine schön krystallisierte, im Hochv. unzersetzt sublimierbare Substanz von der Zusammensetzung eines 8- oder 9-Amino-trichlorpteridins vom Schmelzp. 204—206° isoliert werden. Eines der Chloratome in der 8- oder 9-Stellung scheint demnach unter diesen Bedingungen bevorzugt zu reagieren.

Zur Reindarstellung und Charakterisierung des Leukopterins ist das farblose *Monokaliumsalz* des Leukopterins besonders geeignet, das beim Versetzen einer Lösung von Leukopterin in Soda mit Kaliumcarbonatlösung auskrystallisiert (K. Riefstahl). Es gibt im Gegensatz zu dem undeutlich krystallisierten, blaßgelben Natriumsalz, das vermutlich in Abhängigkeit von der Reinheit des verwendeten Leukopterins und den Bedingungen der Darstellung stark schwankende Analysenwerte liefert[1]), scharf auf die Zusammensetzung $C_6H_4O_3N_5K$ stimmende Werte. Die Analysen-

[1]) C. Schöpf u. E. Becker, A. **507**, 281 (1933).

zahlen waren mit der seinerzeit noch angenommenen, inzwischen aber von H. Wieland und Mitarbeitern[1]) widerlegten C_{19}-Formel nicht zu vereinbaren.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, der *Otto Berndt-Stiftung* bei der *Vereinigung von Freunden der Techn. Hochschule Darmstadt* und der *W. G. Kerckhoff-Stiftung* in Bad Nauheim für die Unterstützung unserer Arbeiten.

Beschreibung der Versuche.

Reindarstellung von Leukopterin über das Kaliumsalz (K. Riefstahl).

Die Flügel von Pieris brassicae werden nacheinander mit Äther, essigsäurehaltigem Alkohol, kaltem und heißem Wasser jeweils erschöpfend extrahiert, wobei das heiße Wasser die mattgelben Pigmente der Flügelunterseite[2]) löst, und schließlich das Leukopterin durch $^n/_{20}$-Ammoniak in der Kälte extrahiert.

4,0 g des beim Eindampfen der ammoniakalischen Auszüge zurückbleibenden rohen Ammonsalzes des Leukopterins werden in 630 ccm siedender 1 n-Sodalösung unter gutem Verreiben in der Reibschale gelöst und die Lösung 2 Stunden auf 80° gehalten, bis der Geruch nach Ammoniak verschwunden ist. Die gelbe Lösung wird von einer geringen Menge ungelöster Anteile filtriert und heiß mit 470 ccm siedender 2 n-Kaliumcarbonatlösung versetzt. Beim Abkühlen und Reiben mit dem Glasstab scheidet sich das Kaliumsalz des Leukopterins in einheitlichen flachen, schräg abgeschnittenen Nadeln ab, die im Gegensatz zum Natriumsalz farblos sind. Nach 12-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird das Kaliumsalz abfiltriert, in 450 ccm 1 n-Natronlauge bei 70° gelöst und die filtrierte Lösung heiß zu 450 ccm siedender 2 n-Salzsäure zugetropft, wobei das Leukopterin in kleinen sechseckigen Krystallen herauskommt. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet (2,1 g).

Zur völligen Reinigung wird das Verfahren noch einmal wiederholt: Die erhaltenen 2,1 g Leukopterin werden in 320 ccm 1 n-Sodalösung unter gutem Verreiben heiß gelöst und die filtrierte Lösung in 330 ccm siedende 2 n-Kaliumcarbonatlösung gegossen. Das erhaltene *Kaliumsalz* (2,4 g = 96 Proc. d. Th.) wurde aus mehreren Darstellungen analysiert. Der Gewichtsverlust beim Trocknen bei 120° i. Hochv. betrug

---

[1]) A. **544**, 163, 182 (1940); **547**, 180 (1941).

[2]) Diese, wie die Pterine, sehr stickstoffreichen Substanzen sind noch nicht näher untersucht.

0,4—0,9 Proc.; die Analysen beziehen sich auf konstant getrocknete Präparate.

5,126 mg Subst.: 5,655 mg CO_2, 1,000 mg H_2O. — 9,710, 9,771, 11,021, 12,942 mg Subst.: 3,640, 3,645, 4,100, 4,765 mg K_2SO_4.

$C_6H_4O_3N_5K$ (233,2)

Ber.	C 30,87	H 1,73	K 16,76
Gef.	„ 30,09	„ 2,18	„ 16,83, 16,74, 16,71, 16,52.

Aus 1,8 g dieses Kaliumsalzes wurde durch Lösen in 100 ccm 1 n-Natronlauge und Eintropfenlassen in 300 ccm 2 n-Salzsäure, wie vorstehend beschrieben, 1,3 g reines Leukopterin erhalten. Eine einmalige Reinigung über das Kaliumsalz bedingt also nur einen Verlust von weniger als 20 Proc. an Leukopterin. Die Reinheit des so gewonnenen *Leukopterins* wurde durch die Analyse bestätigt.

4,837 mg Subst. (bei 120° i. Hochv. Abnahme 2,0 Proc.): 6,480 mg CO_2, 1,290 mg H_2O. — 2,153 mg Subst. (bei 120° i. Hochv. Abnahme 3,0 Proc.): 0,666 ccm N_2 (24°, 754 mm).

$C_6H_5O_3N_5$ (195,1)	Ber.	C 36,91	H 2,58	N 35,90
	Gef.	„ 36,54	„ 2,98	„ 35,25.

Das aus 80 mg Leukopterin durch Auflösen in 18 ccm 1 n-Sodalösung in der Hitze, Filtrieren und Erkaltenlassen in einer Ausbeute von 84 mg in hellgelben sphärokrystallinen Aggregaten erhaltene *Natriumsalz* hatte nach dem Waschen mit eiskaltem Wasser und Trocknen annähernd die Zusammensetzung eines Mononatriumsalzes.

11,020 mg Subst. (bei 120° i. Hochv. getr.): 3,300 mg Na_2SO_4.

$C_6H_4O_3N_5Na$ (217,1) Ber. Na 10,59 Gef. Na 9,70.

Desimino-leukopterin (III).

Desimino-leukopterin wurde zum Teil nach der Vorschrift von H. Wieland und Mitarbeitern[1]) aus natürlichem Leukopterin, zum Teil synthetisch aus 2,6-Dioxy-4,5-diamino-pyrimidin-sulfat nach folgender Vorschrift dargestellt, die an Stelle des schwieriger darzustellenden 2,6-Dioxy-4,5-diamino-pyrimidins, das R. Purrmann benutzt[2]), das bequemer zugängliche Sulfat verwendet. 1,6 g 2,6-Dioxy-4,5-diamino-pyrimidin-sulfat werden mit 6,3 g krystallisierter Oxalsäure und 1,2 g krystallisiertem Natriumacetat im Achatmörser feinst verrieben und das Gemisch in einer Retorte im Metallbad erhitzt. Die Schmelze wird bei 150° vorübergehend klar. Bei 160° entweicht unter Schäumen Wasser. Man steigert im Laufe von 1 Stunde die Temperatur auf 260°, bricht dann ab, löst die Schmelze nach dem Erkalten in 30 ccm

[1]) A. **507**, 245 (1933). [2]) A. **546**, 98 (1940).

2n-Natronlauge und 200 ccm Wasser, entfärbt die Lösung heiß mit wenig Tierkohle und tropft sie siedend in 150 ccm siedende 2n-Salzsäure ein. Der ausfallende Niederschlag (1,1 g) wird 4-mal mit je 50 ccm Wasser und 1-mal mit 50 ccm 0,2 n-Salzsäure heiß ausgezogen, in 50 ccm 0,2 n-Natronlauge gelöst, die Lösung mit Tierkohle entfärbt und heiß in 30 ccm siedende 2n-Salzsäure eingetropft. Das so gewonnene Desimino-leukopterin wiegt nach dem Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen über Phosphorpentoxyd 0,7 g und zeigt die gleichen Löslichkeits- und Fluorescenzeigenschaften wie ein aus natürlichem Leukopterin dargestelltes Vergleichspräparat. Auch die Debye-Scherrer-Diagramme stimmen überein.

5,124 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. Abnahme 0,1 Proc.): 6,895 mg CO_2, 1,100 mg H_2O. — 2,985 mg Subst.: 0,720 ccm N_2 (22°, 760 mm).

$C_6H_4O_4N_4$ (196,1)	Ber.	C 36,72	H 2,06	N 28,58
	Gef.	„ 36,70	„ 2,40	„ 27,91.

Läßt man bei der Synthese den Zusatz von Natriumacetat weg, so färbt sich das Reaktionsgemisch unter Entwicklung von Schwefeldioxyd dunkel, und man erhält beim Aufarbeiten kein einheitliches Reaktionsprodukt.

2,6,8,9-Tetrachlor-pteridin (XI).

2,0 g i. Hochv. über Phosphorpentoxyd getrocknetes, feinst gepulvertes Desimino-leukopterin[1]) werden mit 15 g Phosphorpentachlorid und 125 ccm frisch destilliertem Phosphoroxychlorid 8 Stunden im Ölbad auf 110° erhitzt, wobei das Desimino-leukopterin im Laufe von 2 Stunden allmählich unter Braunfärbung in Lösung geht. Die schließlich fast völlig klare, dunkel gefärbte Lösung wird durch eine Glassinternutsche blank filtriert, das Phosphoroxychlorid i. V. abgedampft, und der gelblichbraune Rückstand mit 150 g Eis verrieben, wobei sich eine krystalline Substanz abscheidet. Nach 1 Stunde wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet und das rohe Tetrachlor-pteridin (1,9 g) zur Reinigung mit 300 ccm absolutem Äther zum Sieden erhitzt. Man filtriert von einem unlöslichen Anteil (0,1 g), entfärbt das Filtrat in der Hitze mit etwas Carboraffin, filtriert und

[1]) Es wurde sowohl ein aus Leukopterin dargestelltes als auch ein synthetisch gewonnenes Präparat verwandt. Die Ergebnisse waren wie zu erwarten die gleichen.

dampft zur Trockne. Der Rückstand (1,4 g) schmilzt nach dem Trocknen im Exsiccator bei 156—158°; durch Sublimation i. Hochv. von 0,1 mm, wobei die Substanz bei 110—125° Badtemperatur sublimiert, wird der Schmelzpunkt auf 161° erhöht. 2,6,8,9-Tetra-chlor-pteridin ist in Äther, Aceton, Essigester, Chloroform, Methylenchlorid und Benzol leicht löslich, in Petroläther unlöslich.

4,810 mg Subst.: 4,775 mg CO_2, 0,110 mg H_2O. — 2,191 mg Subst.: 0,381 ccm N_2 (23,5°, 762 mm). — 15,172 mg Subst.: 31,860 mg AgCl.

$C_6N_4Cl_4$ (269,9)	Ber.	C 26,68	H 0,00	N 20,76	Cl 52,56
	Gef.	„ 27,07	„ 0,26	„ 20,07	„ 51,94.

Zur *Rückverwandlung in Desimino-leukopterin* wurde folgendermaßen verfahren, nachdem durch Vorversuche festgestellt worden war, daß Desimino-leukopterin bei 4-stündigem Erhitzen mit 25-proc. Natronlauge auf 140° größtenteils unverändert bleibt und zu 66 Proc. rein zurückgewonnen werden kann (Identifizierung durch Debye-Scherrer-Diagramm), während bei 160—170° weitgehende Zersetzung eintritt:

0,5 g 2,6,8,9-Tetrachlor-pteridin werden mit 25 ccm 25-proc. Natronlauge in einem kleinen Autoklaven mit Silbereinsatz 6½ Stunden auf 140° erhitzt. Die klare, gelblichbraune Lösung wird mit Salzsäure angesäuert, der Niederschlag (0,25 g) zur Reinigung 2-mal mit je 10 ccm absolutem Alkohol heiß ausgezogen und heiß aus Natronlauge durch Eintropfen in Salzsäure umgefällt (0,19 g). Das Debye-Scherrer-Diagramm beweist ebenso wie die Löslichkeits- und Fluorescenzeigenschaften die Identität mit Desimino-leukopterin. Die Analyse des so gewonnenen, nicht über Phosphorpentoxyd getrockneten und daher Krystallwasser enthaltenden Präparats zeigt, daß es noch eine geringe Menge Chlor enthält.

4,512 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. Abnahme 6,3 Proc.): 6,180 mg CO_2, 0,920 mg H_2O. — 11,226 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. Abnahme 6,8 Proc.): 0,380 mg AgCl.

$C_6H_4O_4N_4$ (196,1)	Ber.	C 36,72	H 2,06	Cl 0,00
	Gef.	„ 37,22	„ 2,27	„ 0,84.

Versuche, das 2,6,8,9-Tetrachlor-pteridin katalytisch in Eisessig mit Platinoxyd oder in siedendem Benzol mit gut getrocknetem Wasserstoff und Palladium auf Bariumsulfat oder auch mit Zinkstaub zu reduzieren, ergaben keine krystallisierten Reaktionsprodukte.

2,6-Dichlor-8,9-dioxy-pteridin (X).

Diese Verbindung wird präparativ am einfachsten erhalten, wenn man das bei der Darstellung des 2,6,8,9-Tetrachlor-pteridins erhaltene Rohprodukt aus 1,0 g Desiminoleukopterin in 50 ccm 0,75 n-Natronlauge bei 80° löst und die filtrierte Lösung allmählich unter häufigem Kratzen erkalten läßt. Es krystallisieren 0,26 g eines Natriumsalzes in feinen farblosen Nadelbüscheln, das zur Überführung in die freie Verbindung bei 80° in 13 ccm 1 n-Lithiumhydroxydlösung gelöst wird, worauf man die filtrierte Lösung in 13 ccm siedende 2n-Salzsäure gießt. Nach 12-stündigem Stehen unter häufigem Kratzen entsteht ein Niederschlag von schönen Nadeln, die abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet werden (0,13 g).

Die Substanz zeigt keinen Schmelzpunkt, sintert jedoch in charakteristischer Weise bei 266—270° unter starker Verfärbung zusammen. Sie löst sich leicht in Lithiumhydroxyd, 2n-Ammoniak, Eisessig, absolutem Alkohol und konz. Schwefelsäure, und gibt mit Natronlauge ein in der Kälte schwer lösliches Natriumsalz. In Chloroform und Äther ist die Substanz unlöslich. Unter der Quarzlampe fluoresciert die Lösung in Alkohol blau, in Eisessig blauviolett, in Natronlauge schwach hellblau und in konz. Schwefelsäure hellgrün.

Zur Analyse wurde die Substanz aus 20-proc. Alkohol umkrystallisiert, wobei sie meistens in nur schlecht ausgebildeten kleinen Sphärokrystallen erhalten wird. Sie enthält dann 1,5 Mol. Krystallwasser.

5,293, 2,417, 12,449 mg Subst. verloren bei 100° i. Hochv. 0,576, 0,274, 1,361 mg.

$C_6H_2O_2N_4Cl_2 + 1{,}5\ H_2O$ (260,0)
Ber. 10,4; Gef. 10,9, 11,3, 12,3 Proc. Gewichtsverlust.

4,687 mg getr. Subst.: 5,410 mg CO_2, 0,440 mg H_2O. — 2,143 mg getr. Subst. 0,421 ccm N_2 (23°, 766 mm). — 11,088 mg getr. Subst.: 13,230 mg AgCl.

$C_6H_2O_2N_4Cl_2$ (233,0)	Ber.	C 30,91	H 0,87	N 24,05	Cl 30,44
	Gef.	„ 31,28	„ 1,04	„ 22,83	„ 29,52.

Daß die beiden reaktionsfähigen Chloratome des 2,6,8,9-Tetrachlor-pteridins schon in der Kälte reagieren, wurde folgendermaßen festgestellt:

1,00 g Tetrachlor-pteridin (3,71 Millimol.) wurden in 200 ccm Äther mit 50 ccm etwa 1 n-Lithiumhydroxyd ($f = 0{,}9375$) (d. h. 46,9 Millimol.) 15 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die alkalische Lösung wurde dann abgetrennt, der Äther mehrmals mit Wasser nachgewaschen und die wäßrige Schicht auf 100 ccm aufgefüllt. Durch Titration einer Probe mit verdünnter Salzsäure gegen Phenolphtalein wurde festgestellt, daß 12,6 Millimol. Lithiumhydroxyd verbraucht worden waren, d. h. 3,4 Äquivalente pro Mol. In einer weiteren Probe wurde die abgespaltene Salzsäure nach Mohr titriert, wobei in Übereinstimmung mit der Erwartung 2,02 Mol. Salzsäure pro Mol. Substanz gefunden wurden. Die darüber hinaus bei der Titration mit Säure erfaßten 1,4 Äquivalente Säure müssen demnach den sauren Hydroxylgruppen des 2,6-Dichlor-8,9-dioxy-pteridins zugeschrieben werden.

Zur Prüfung, ob die Verseifung in der Wärme nicht mehr weiter geht, wurde in einem neuen Versuch die alkalische Lösung nach dem Abtrennen des Äthers 3 Stunden auf 100° erhitzt. Die Titration ergab dann, daß 3,86 Äquivalente Lithiumhydroxyd pro Mol. Substanz verbraucht worden waren, also nur unerheblich mehr, als beim Schütteln in der Kälte gefunden wurde. Die Titration der abgespaltenen Salzsäure ergab 2,27 Mol. Salzsäure pro Mol. Substanz.

Aus dem nicht für die Titrationen verbrauchten Teil der alkalischen Lösungen wurde das Reaktionsprodukt durch Ansäuern mit verdünnter Salzsäure, Eindampfen i. V. zur Trockne, Anreiben des Rückstands mit wenig Wasser, Absaugen und Trocknen in 60-proc. Ausbeute erhalten und nach dem Umkrystallisieren aus 20-proc. Alkohol durch das Debye-Scherrer-Diagramm mit 2,6-Dichlor-8,9-dioxy-pteridin identifiziert.

Umsetzung von 2,6,8,9-Tetrachlor-pteridin mit Ammoniak.

Durch eine Lösung von 0,45 g Tetrachlor-pteridin in 140 ccm absolutem Äther leitet man bei Zimmertemperatur 2 Stunden lang trockenes Ammoniakgas. Die Lösung färbt sich sehr rasch gelb und scheidet nach wenigen Sekunden einen farblosen Niederschlag aus, der nach Beendigung der Umsetzung abgesaugt und durch Anreiben mit Wasser in einen amorphen schwer löslichen Anteil, den wir noch nicht näher untersucht haben, und in Ammonchlorid zerlegt wird, von dem durch Eindampfen und Wiegen der wäßrigen Lösung 1 Mol. erhalten wurde.

Die Ätherlösung hinterläßt beim Eindampfen 0,14 g (33 Proc. d. Th.) einer Substanz, die bei 197—201° unter Zers. schmilzt, und deren Schmelzpunkt sich durch Sublimation i. Hochv. bei 165—180° Badtemperatur auf 204—206° erhöhen läßt. Die Substanz zeigt die Zusammensetzung eines *Monoamino-trichlor-pteridins*; sie ist in organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Petroläther gut löslich.

5,037 mg Subst.: 5,425 mg CO_2, 0,470 mg H_2O. — 1,549 mg Subst.: 0,370 mg ccm N_2 (25°, 745 mm). — 11,320 mg Subst.: 19,120 mg AgCl.

$C_6H_2N_5Cl_3$ (250,4)	Ber.	C 28,75	H 0,80	N 27,97	Cl 42,48
	Gef.	„ 29,40	„ 1,05	„ 26,82	„ 41,78.

(Abgeschlossen am 23. Juli 1941.)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, München; für den Anzeigenteil: Anton Burger, Berlin-Tempelhof — Verlag Chemie, G. m. b. H. (Geschäftsführer: Senat. e. h. H. Degener), Berlin W 35, Woyrschstr. 37
Zur Zeit ist Anzeigen-Preisliste Nr. 3 gültig — Printed in Germany
Druck: Metzger & Wittig, Leipzig

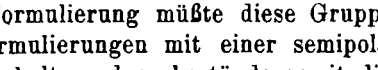
[Mitteilungen aus dem chemischen Laboratorium der Universität Kopenhagen.]

(Eingelaufen am 12. Juni 1941.)

Zur Konstitution der Thionylamine[1]);

von *K. A. Jensen* und *N. Hofman Bang.*

Durch Einwirkung von Thionylchlorid auf Amine erhält man nach A. Michaelis[2]) allgemein Verbindungen vom Typus RNSO, die sogenannten Thionylamine. Nach der klassischen Schreibweise kann ihre Konstitution nur R—N=S=O sein. Nach der Lewisschen Oktetttheorie ist eine solche Konstitution jedoch nicht möglich, sondern die Konstitution dieser Verbindungen muß entweder als $R—N=\overset{+}{S}—\overline{O}$ oder $R—\overline{N}—\overset{+}{S}=O$ geschrieben werden, also mit einer semipolaren Bindung, ähnlich wie dies bei den Sulfoxyden eindeutig nachgewiesen ist. Eine solche Formulierung ist als wahrscheinlicher als die klassische anzusehen; allerdings kann die Oktetttheorie für den Schwefel nicht streng gültig sein, da die äußerste Elektronenschale des Schwefels eine M-Schale ist, aber nach der bisherigen Erfahrung kommt es in Schwefelverbindungen nicht zur Ausbildung einer Doppelbindung, wenn dies eine Überschreitung des Oktetts herbeiführen würde. Den beiden Formulierungen entsprechen zwei verschiedene Konfigurationen der NSO-Gruppe. Nach der klassischen Formulierung müßte diese Gruppe linear sein, nach den Formulierungen mit einer semipolaren Bindung dagegen gewinkelt, und es bestünde somit die Möglichkeit von *syn-anti*-Isomerie bei den Thionylaminen:



syn- *anti-*

[1]) Vorgetragen auf der 5. Nordischen Chemikertagung, Kopenhagen 1939.

[2]) A. Michaelis, A. **274**, 173 (1893); B. **24**, 745 (1891).

Wir haben insbesondere im Fall des p-Nitrothionylanilins nach Isomeren gesucht, jedoch ohne Erfolg (vgl. weiter unten). Wir haben dann versucht durch Bestimmung der Dipolmomente einiger Thionylamine zu einer Entscheidung zwischen den beiden Formulierungsmöglichkeiten zu gelangen. Nach der Formulierung mit einer semipolaren Bindung könnte man erwarten, daß ein unsubstituiertes Thionylamin ein Dipolmoment von derselben Größenordnung wie die Sulfoxyde besitzen würde. Für Diphenylsulfoxyd ist $\mu = 4{,}08$ und für Dibenzylsulfoxyd ist $\mu = 3{,}88$[1]). Um jedoch ein „Sulfoxyd", das konstitutionell den Thionylaminen näher liegt, zum Vergleich heranziehen zu können, haben wir das Dipolmoment des *Schwefligsäure-bis-diäthylamids* $[(C_2H_5)_2N]_2\overset{+}{S}—\overline{O}$ bestimmt und es zu $\mu = 3{,}00$ gefunden, also etwas niedriger als für die eigentlichen Sulfoxyde, aber immerhin recht groß. Die Dipolmomente der Thionylamine liegen dagegen erheblich niedriger. Es wurde für Thionylanilin $\mu = 1{,}90$ gefunden und nach einer orientierenden Messung an Thionyl-isobutylamin — für welches $\mu = 1{,}62$ gefunden wurde — liegen die Dipolmomente der aliphatischen Thionylamine eher niedriger. Dies scheint eine starre „Oktettformel" für die Thionylamine auszuschließen. In ihren physikalischen Eigenschaften (niedrige Schmelzpunkte) sind die Thionylamine auch den mehr „salzartigen" Sulfoxyden nicht besonders ähnlich.

Man könnte allerdings annehmen, daß die Polarisation der semipolaren Bindung in diesen Fällen besonders gering wäre. Für eine Verbindung mit einer semipolaren Bindung wird jedoch das Moment fast ausschließlich durch diese Bindung bestimmt, und es wäre dann für p-Nitrothionylanilin entweder das Dipolmoment $\mu \simeq 3{,}98 - 1{,}90 = 2{,}08$ oder $\mu \simeq 3{,}98 + 1{,}90 \cos 60 = 4{,}93$ zu erwarten, entsprechend den beiden Formeln I und II (3,98 ist das Gruppenmoment der Nitrogruppe). Gefunden wurde aber $\mu = 3{,}06$. Dies läßt sich nur dadurch erklären, daß das resultierende

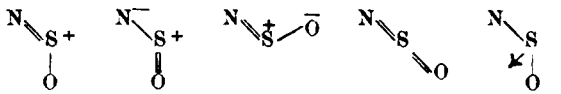
[1]) E. Bergmann, L. Engel u. St. Sandor, Phys. Chem. B. **10**, 397 (1930).

Moment der NSO-Gruppe nicht annähernd in der Richtung der SO-Bindung liegt, sondern mit dieser einen großen Winkel (etwa 60°) bildet, oder mit anderen Worten, das Dipolmoment der NS-Bindung muß von derselben Größenordnung wie das Dipolmoment der SO-Bindung sein. Da nach der Annahme von einer gewinkelten Formel jedenfalls eine der Bindungen semipolar ist, müssen nach dem Dipolmoment des p-Nitro-thionylanilins beide Bindungen semipolar sein. Dies ist aber nur möglich, wenn Mesomerie (Resonanz)[1]) vorliegt (a).

Man könnte dann die Thionylamine mit dem Schwefeldioxyd vergleichen; das SO_2-Molekül ist nach spektroskopischen Daten sicher gewinkelt, sein Dipolmoment beträgt aber nur 1,87. Im Schwefeldioxyd liegt demnach folgendes Mesomeriesystem (b) vor:

a $R-N\!\!\diagdown\!\!\overset{+}{S}-\bar{O} \longleftrightarrow R-\bar{N}\!\!\diagdown\!\!\overset{+}{S}=O$ b $\overset{+}{S}\!\!\diagup\!\!\begin{matrix}O\\ \bar{O}\end{matrix} \longleftrightarrow \overset{+}{S}\!\!\diagup\!\!\begin{matrix}\bar{O}\\ O\end{matrix}$

Für die Thionylamine ist aber eben nicht bewiesen worden, daß ihre Moleküle gewinkelt sind, und durch Dipolmessungen läßt sich ein solcher Beweis nicht geben. Die Dipolmessungen schließen die Formeln I und II und insbesondere auch die *syn*-Formel III aus (nach der letzteren sollte das Dipolmoment mindestens 4,93 sein); zwischen den Formeln IV und V vermögen sie aber nicht zu entscheiden.



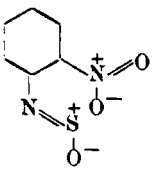
I II III IV V

Unter der Voraussetzung, daß das resultierende Moment der NSO-Gruppe mit der N–S- und der S–O-Bindung gleich große Winkel (also 60°) bildet, berechnet sich nach der Mesomerieformel V dasselbe Dipolmoment wie nach der Formel IV. Das Vektoradditionsprinzip gilt aber nicht genauer, als daß Abweichungen bis zu etwa 20° von diesem Winkel möglich sind.

[1]) Vgl. B. Eistert: Tautomerie und Mesomerie (Stuttgart 1938).

Ebensowenig läßt sich durch Dipolmessungen an anderen Thionylaminen eine Entscheidung treffen. Für das Dithionyl-p-phenylendiamin wurde $\mu = 1{,}60$ gefunden. Dieser Wert erklärt sich dadurch, daß das Molekül zwei annähernd frei rotierende NSO-Gruppen enthält. Ob aber diese Gruppen linear oder gewinkelt sind (gemäß IV oder V) läßt sich nicht entscheiden. Im letzteren Fall berechnet sich allerdings nach $\mu' = \sqrt{2} \sin \Theta$ ($\mu = 1{,}90$; $\Theta = 60^\circ$) das Dipolmoment zu 2,3, während man im ersteren Fall eine bessere Übereinstimmung mit dem berechneten Wert erzielen kann, da in diesem Fall der Winkel sehr wohl größer als 60° sein kann (dann sollte die Mesomerie auf seiten der Sulfoxydstruktur liegen, was an sich wahrscheinlich ist). Aber einerseits setzt die Berechnung vollkommen freie Drehbarkeit voraus, und andererseits besitzt die benutzte Formel keine exakte Gültigkeit, so daß man in diesen Verhältnissen höchstens eine Stütze, aber keinen Beweis für die gewinkelte Struktur erblicken kann.

Es wurden ferner die Dipolmomente des m-Nitro-thionylanilins zu 3,5 und des o-Nitrothionylanilins zu 3,7 bestimmt. Nach dem Moment des p-Nithrothionylanilins ist das bei der Vektoraddition zu benutzende Gruppenmoment der NSO-Gruppe 0,9 (3,98—3,06). Aus diesem Wert berechnet sich dann das Moment der m-Verbindung zu 3,6, also in guter Übereinstimmung mit dem gefundenen Wert. Dagegen ist das für die o-Verbindung gefundene Dipolmoment niedriger als das berechnete (4,0). Dies erklärt sich wahrscheinlich dadurch, daß in der o-Verbindung eine innere Kompensation stattfinden kann:



Nach dieser Formel ist auch eine weitergehende Assoziation erschwert, und sie erklärt deshalb, daß der Schmelzpunkt der o-Verbindung niedriger als der der m- und p-Verbindung ist, und daß sie im Gegensatz zu diesen beiden löslich in Petroläther ist.

Durch die Dipolmessungen kann die lineare Struktur also nicht ausgeschlossen werden; auf der anderen Seite werden die Ergebnisse ebenso gut durch die Annahme einer Mesomerie $-N{=}\overset{+}{S}{-}\overline{O} \longleftrightarrow -\overline{N}{-}\overset{+}{S}{=}O$ erklärt, und diese

ist noch aus folgenden Gründen als die wahrscheinlichere anzusehen. Im Schwefligsäure-bis-diäthylamid hat man unzweifelhaft eine semipolare Bindung. Es ist nicht verständlich, daß diese durch Ersatz der 2 R_2N-Gruppen durch eine Gruppe RN= unmittelbar in eine Doppelbindung übergehen sollte; dagegen besteht nach Einführung einer Doppelbindung bekanntermeise die Möglichkeit einer Mesomerie. Insbesondere sind aber die Eigenschaften der Thionylamine durchaus nicht in Übereinstimmung mit der Formel R—N=S=O. Nach dieser wären sie analog den Isocyanaten; sie haben aber ganz andere Eigenschaften. Die Isocyanate geben bekanntlich mit Aminen Harnstoffe und mit Hydrazinen Semicarbazide. Thionylanilin reagiert dagegen überhaupt nicht mit Anilin; mit aliphatischen Aminen und mit Hydrazinen reagiert es zwar lebhaft, aber unter Bildung von Anilin und aliphatischen Thionylamin oder Thionylhydrazin. Von Wasser werden die Thionylamine sehr leicht hydrolysiert unter Bildung von Amin und Schwefeldioxyd. Man sieht hier wiederum wie tiefgreifend die Verbindungen des vierwertigen Schwefels sich von den formal analogen Kohlenstoffverbindungen unterscheiden. Dieser Unterschied wird durch die klassischen Formeln nicht ausgedrückt, dagegen durch die Formeln die die Elektronenkonfiguration des Schwefelatoms berücksichtigen. Da das Schwefelatom in der äußersten Elektronenschale 2 Elektronen mehr als das Kohlenstoffatom besitzt, wird das „vierwertige" Schwefelatom gewöhnlich nur „dreibindig" sein.

Auch nach der Annahme von Mesomerie besteht natürlich die Möglichkeit einer *syn-anti*-Isomerie bei den Thionylaminen, da aber die π-Elektronen der Doppelbindung nach dieser Annahme über 2 Bindungen verteilt sind, ist das Molekül weniger beständig gegen Umlagerung, und es ist deshalb nicht verwunderlich, daß keine Isomeren isoliert wurden. Einige Versuche um die Thionylamine durch Belichtung umzulagern[1]) wurden angestellt, aber ohne Erfolg.

[1]) Vgl. die Isolierung von *cis*-Azobenzol: G. S. Hartley, Soc. 1938, 633.

Die Thionylamine sind wie erwähnt sehr empfindlich gegen Feuchtigkeit. Dies hat bei den Dipolmessungen einige Schwierigkeiten gemacht, da bereits kurze Einwirkung der Luftfeuchtigkeit oder der an Glasapparaten, Filtrierpapier usw. adsorbierten Feuchtigkeit genügt um die Dielektrizitätskonstanten der Lösungen merkbar zu ändern. Anfangs wurde beobachtet, daß die Präparate von p-Nitrothionylanilin gelegentlich orange oder schwach rötlich gefärbt waren, und daß Lösungen solcher Präparate erheblich größere Dielektrizitätskonstanten als Lösungen rein gelber Präparate besaßen. Da wir auf der Suche nach einer isomeren Verbindung waren, wurden viele Versuche angestellt um die Verunreinigung zu isolieren, und es wurde schließlich eine in schön dunkelroten, nadelförmigen Krystallen krystallisierende Verbindung erhalten. Diese ist jedoch nicht isomer mit dem p-Nitro-thionylanilin, sondern hat die Formel $NO_2.C_6H_4.NSO$, H_2O, und die Bildung dieser Verbindung kann vermieden werden, wenn Luftfeuchtigkeit bei der Darstellung und Umkrystallisation des p-Nitro-thionylanilins peinlichst vermieden wird. Die rote Verbindung wird von Wasser augenblicklich unter Bildung von p-Nitranilin und SO_2 zersetzt. Auch reines Benzol und reiner Petroläther rufen diese Zersetzung hervor, und man erhält nur die Verbindung aus Lösungen, die gleichzeitig p-Nitro-thionylanilin enthalten. Es sind bereits Verbindungen von diesem Typus bekannt, z. B. vereinigen sich NH_3 und SO_2 zu einer roten Verbindung NH_3, SO_2. Nach G. Jander[1]) hat diese die Konstitution $\left[\begin{matrix}H_3N\\H_3N\end{matrix}\!\!>\!SO\right]SO_3$. Eine analoge Konstitution ist jedoch kaum für die aus p-Nitrothionylanilin erhaltene rote Verbindung anzunehmen. Diese hat anscheinend genau dieselbe Krystallform wie das p-Nitro-thionylanilin und entsteht unter gewissen Bedingungen durch Pseudomorphose der Krystalle der letzteren. Dies wäre kaum verständlich, wenn sie eine so abweichende Konstitution hätte. Die rote Verbindung entsteht auch nicht durch Einwirkung von SO_2 (z. B. in Form benzolischer Lösung oder in Form von flüssigem SO_2)

[1]) G. Jander, H. Knoll u. H. Immig, Z. a. Ch. **232**, 229 (1937).

auf p-Nitranilin. Wahrscheinlich ist das Wassermolekül nur in das Gitter des p-Nitrothionylanilins eingelagert.

Experimenteller Teil.

Darstellung der Thionylamine.

Die untersuchten Verbindungen wurden im wesentlichen nach A. Michaelis[1]) dargestellt. Beim *o-Nitrothionylanilin* zeigte sich jedoch eine Unstimmigkeit. In Übereinstimmung mit den Angaben von A. Michaelis erhielten wir erst ein öliges Produkt, das nach starker Abkühlung oder längerem Stehen in Exsiccator krystallisierte; der Schmelzpunkt lag jedoch wenig über Zimmertemperatur, während Michaelis 52° angibt. Am besten reinigt man die Verbindung durch Destillation i. V. (Siedep.$_{14}$: 155—156°) oder Umkrystallisation aus Petroläther[2]); sie schmilzt dann bei 28°. Die Verbindung krystallisiert bei Zimmertemperatur äußerst langsam, sofort dagegen beim Kühlen in Kohlensäureschnee. Wegen der Möglichkeit einer Isomerie haben wir diesen Fall ziemlich eingehend untersucht, jedoch ohne ein höher schmelzendes Produkt erhalten zu können; da die von uns erhaltene Verbindung bezüglich Aussehen und Löslichkeit den Angaben von Michaelis entspricht, dürfte in der Abhandlung von Michaelis ein Druckfehler vorliegen (etwa 52° für 25°). Das o-Nitrothionylanilin ist äußerst löslich in Benzol. Im Gegensatz zur isomeren m- und p-Verbindung, die in Petroläther praktisch unlöslich sind, ist es etwas löslich in diesem Lösungsmittel und läßt sich daraus gut umkrystallisieren. Die Farbe ist etwas dunkler als die der isomeren Verbindungen (etwa chromgelb).

Die Schmelzpunkte des m- und p-Nitrothionylanilins stimmen vollkommen mit den von Michaelis angegebenen überein; es werden auch nicht bei wiederholter Umkrystallisation höhere Schmelzpunkte gefunden. Jedoch ist der Schmelzpunkt kein besonders scharfes Kriterium auf Reinheit, und die Dielektrizitätskonstanten der benzolischen Lösungen von 2 Präparaten mit praktisch demselben Schmelzpunkt können sehr wohl wesentlich verschieden sein. Eine sehr scharfe Prüfung darauf, daß die Verbindungen nicht durch Einwirkung von Feuchtigkeit teilweise umgewandelt sind, ist diejenige, daß eine Lösung der fraglichen Verbindung in wasserfreiem Benzol durch Zusatz von Thionylchlorid völlig klar bleibe. Bei den Nitrothionylanilinen werden für Präparate, die bei dieser Probe die geringste Trübung geben, auch größere Dielektrizitätskonstante der benzolischen Lösungen gefunden.

---

[1]) A. Michaelis u. O. Storbeck, A. **274**, 191, 201, 225, 261 (1893); A. Michaelis, B. **24**, 745, 755 (1891); B. **28**, 1012 (1895).

[2]) Bei der Darstellung darf nicht zu lange Zeit erhitzt werden ($^1/_2$—1 Stunde), da sonst Zersetzung eintritt.

Das *m-* und das *p-Nitro-thionylanilin* werden am besten aus Benzol + Petroläther umkrystallisiert. Filtrierung in trocknem Luftstrom. Die Verbindungen sind beide sehr hell schwefelgelb, viel heller gefärbt als m- und p-Nitranilin (Thionylanilin ist dagegen im Gegensatz zu Anilin ziemlich intensiv gelb). Die m-Verbindung ändert durch Einfluß der Luftfeuchtigkeit ihre Farbe nur wenig; die p-Verbindung wird dagegen rötlich (Michaelis hat die Verbindung als gelbe bis gelbrote Nadeln beschrieben). Diese rote Farbe rührt von einer Verbindung der Zusammensetzung $NO_2C_6H_4NSO,H_2O$ her, die wir in der folgenden Weise isolierten: Die durch Einwirkung von $SOCl_2$ auf p-Nitranilin in Benzol erhaltene benzolische Lösung von p-Nitro-thionylanilin wurde in Eis gekühlt und mit Petroläther gefällt. Die Krystallmasse wurde ohne besondere Maßnahmen abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und i. V. über H_2SO_4 und Paraffin getrocknet. Die Verbindung ist dann gewöhnlich etwas rötlich; sie wird in wenig heißem Benzol gelöst, mit Petroläther bis zur beginnenden Fällung versetzt und dann in Eis gekühlt. Die abgeschiedenen Krystalle werden abgesaugt, und die Mutterlauge wird mit viel Petroläther gefällt. In der letzten Fällung ist die rote Verbindung nunmehr in der Regel so stark angereichert, daß man sie durch Umkrystallisation derselben aus wenig heißem Benzol erhalten kann, da sie wesentlich schwerer löslich in Benzol als das Nitro-thionylanilin ist; durch langsame Abkühlung scheidet sie sich in schönen granatroten, nadelförmigen Krystallen aus, später werden dann gelbe Krystalle des reinen Nitrothionylanilins ausgeschieden, die anscheinend genau dieselbe Krystallform besitzen. In einem Fall, als wir durch Abkühlung der Lösung nur gelbe Krystalle erhalten hatten, wurden diese beim Stehen unter der Lösung im Laufe von einer Woche völlig rot; bei längerem Stehen wurden die roten Krystalle trübe und verwandelten sich allmählich in eine gelbe Verbindung ganz anderer Krystallform, die sich als reines p-Nitranilin erwies.

Analyse der Verbindungen.

Da eine Elementaranalyse für die Reinheit der Thionylamine nicht besonders beweisend ist, wurden die Verbindungen in der Weise analysiert, daß das nach der Gleichung:

$$R.NSO + H_2O \longrightarrow RNH_2 + SO_2$$

entwickelte SO_2 jodometrisch bestimmt wurde. Eine abgewogene Menge des Thionylamins wurde mit ausgekochtem Wasser versetzt und in einem CO_2-Strom zum Sieden erhitzt; das entwickelte SO_2 wurde in einen Überschuß einer 0,1 n-Jodlösung geleitet[1]) und mit $Na_2S_2O_3$ zurücktitriert.

Beispiele: 0,1308 g m-Nitro-thionylanalin: 14,25 ccm 0,0997 n-J_2. Äquiv.-Gew. 92,07; ber. 92,09.

[1]) Es wurde der von V. Farsee [Z. anal. Chem. **46**, 308 (1907)] beschriebene Apparat benutzt.

0,1640 g Dithionyl-p-phenylendiamin: 33,10 ccm 0,0997 J_2. Äquiv.-Gew. 49,70; ber. 50,06.

0,1456 g Thionylanilin: 20,96 ccm 0,0997 n-J_2. Äquiv.-Gew. 69,67; ber. 69,59.

0,0270 g der „roten Verbindung": 2,69 ccm 0,0997 n-J_2. Äquiv.-Gew. 100,7; ber. 101,1 für $NO_2.C_6H_4.NSO,H_2O$.

Bestimmung der Dipolmomente.

Zur Messung der Dielektrizitätskonstanten wurde der Präzisionsapparat von Kipp und Zonen[1]) benutzt. Frequenz der benutzten Schwingungen 1503 kHz. Kapazität des Kondensators 9,994 cm, Inhalt 2 ccm. Der Kondensator befand sich in einem Ölbad, dessen Temperatur auf 25,0° ± 0,1 gehalten wurde.

Die Brechungsexponenten wurden mittels eines Refraktometers von Pulfrich bestimmt; es wurde das Differenzprisma benutzt. Die Erwärmung auf 25° geschah durch einen Wasserstrom aus einem Wasserthermostat, dessen Temperatur auf 25,00° ± 0,01 gehalten wurde, und der auch für die Bestimmung der spezifischen Gewichte benutzt wurde. Lichtquelle war ein Helium-rohr. Es wurden die Brechungsexponenten für die rote, gelbe und grüne Linie bestimmt und nach der vereinfachten Formel von Cauchy, $n_\lambda = n_\infty + a/\lambda^2$, auf unendlich große Wellenlänge extrapoliert.

Es bedeuten in den folgenden Tabellen: x_1: Molbruch des gelösten Stoffes; ε: Dielektrizitätskonstante der Lösung bei 25°; d: spezifisches Gewicht der Lösung bei 25°; P: Molpolarisation des gelösten; $P\text{-}P_E = P_{A+O}$: Atom- + Orientierungspolarisation des gelösten; μ': Dipolmoment ohne Korrektion für Atompolarisation, μ: Dipolmoment nach $P_O = P - P_E - 0{,}15\,P_E$, indem die Atompolarisation nach K. L. Wolf[2]), zu 15 Proc. der Elektronenpolarisation gesetzt wurde. Die Dipolmomente sind in Debye-Einheiten (10^{-18} e. s. E.) angegeben. Für Dithionyl-p-phenylendiamin, dessen Lösungen nur für gelbes Licht durchlässig waren, wurde P_O gleich $P-R_D$ gesetzt. Die Messung an Thionylisobutylamin hat nur orientierenden Wert.

Einige der Lösungen wurden im Quarzgefäß mit ultraviolettem Licht bestrahlt: es war dabei keine Änderung der Dielektrizitätskonstanten zu verzeichnen.

Benzol.

ε^{25}	d_4^{25}	n_∞
2,2725	0,8738	1,4737

[1]) Vgl. P. Cohen-Henriquez: Rec. **54**, 327 (1935).

[2]) Phys. Zeitschr. **31**, 227 (1930).

Thionylanilin (Siedep.$_{15}$ 86°)[1]).

x_1	s_{25}	n_∞	d_4^{25}	P	P_E	P_{A+O}
0,00538	2,3026	1,4743	0,8759	116,7	36,8	79,9
0,01037	2,3320	1,4750	0,8782	117,3	37,3	80,1
0,01668	2,3685	1,4759	0,8811	116,7	36,9	79,8
0,02351	2,4081	1,4769	0,8843	115,9	36,2	79,7

$P^\infty_{A+O} = 80{,}0 \quad \mu' = 1{,}97$

$P^\infty_O \sim 74{,}4 \quad \mu = 1{,}90$

o-Nitrothionylanilin (Schmelzp. 28°).

x_1	s_{25}	n_∞	d_4^{25}	P	P_E	P_{A+O}
0,002727	2,3294	1,4742	0,8763	336,3	(41,0)	
0,005691	2,3899	1,4747	0,8782	335,1	44,5	290,2
0,008485	2,4499	1,4752	0,8802	333,5	43,3	290,6
0,01173	2,5225	1,4757	0,8832	335,5	43,7	291,8

$P^\infty_{A+O} = 291 \quad \mu' = 3{,}75$

$P^\infty_O \sim 285 \quad \mu = 3{,}71.$

m-Nitrothionylanilin (Schmelzp. 63°).

x_1	s_{25}	n_∞	d_4^{25}	P	P_E	P_{A+O}
0,004337	2,3503	1,4743	0,8773	297,9	41,7	256,2
0,008500	2,4264	1,4749	0,8808	295,1	41,5	253,6
0,013302	2,5132	1,4756	0,8847	290,0	41,9	248,1

$P^\infty_{A+O} = 256{,}2 \quad \mu' = 3{,}52$

$P^\infty_O \sim 249{,}6 \quad \mu = 3{,}47.$

[1]) Diese Verbindung ist früher von E. Bergmann u. M. Tschudnowsky [Phys. Ch. B. 17, 100 (1932)] gemessen worden. μ wird zu 2,6 angegeben, was aber offensichtlich ein Druckfehler für 2,06 ist. Die von Bergmann u. Tschudnowsky gefundene P-Werte streuen ziemlich stark; bei $x = 0{,}02173$ wird $P = 117{,}73$ gefunden, was in guter Übereinstimmung mit dem von uns gefundenen Wert ist, aber in der naheliegenden Konzentration $x = 0{,}02140$ wird $P = 123{,}00$ gefunden. Die Extrapolation wird deshalb ganz unsicher, und der Wert $\mu = 2{,}06$ ist unzweifelhaft zu hoch.

p-Nitrothionylanilin (Schmelzp. 70°).

x_1	ε_{25}	n_∞	d_4^{25}	P	P_E	P_{A+O}
0,002545	2,3087	1,4742	0,8759	244,8	44,0	200,8
0,004978	2,3431	1,4745	0,8778	243,2	43,0	200,2
0,009153	2,4025	1,4751	0,8815	239,5	41,6	197,9
0,014348	2,4721	1,4759	0,8858	233,5	41,9	191,6

$P_{A+O}^{\infty} = 201{,}0 \quad \mu' = 3{,}11$

$P_O^{\infty} \sim 194{,}4 \quad \mu = 3{,}06.$

Dithionyl-p-phenylendiamin (Schmelzp. 116°).

x_1	ε_{25}	n_D	d_4^{25}	P	R_D	$P-R_D$
0,006947	2,3065	1,49105	0,8801	112,1	58,7	53,4
0,013484	2,3381	1,49388	0,8858	111,8	59,3	52,5
0,02678	2,3998	1,49937	0,8977	109,4	57,0	52,4

$P_O^{\infty} \sim 52{,}8 \quad \mu_{(D)} = 1{,}60$

Schwefligsäure-bis-diäthylamid (Siedep.$_{14}$ 104°).

x_1	ε_{25}	n_∞	d_4^{25}	P	P_E	P_{A+O}
0,01092	2,4115	1,4729	0,8753	244,8	54,2	190,6
0,02006	2,5414	1,4722	0,8769	250,7	53,7	197,0

$P_{A+O}^{\infty} = 193{,}8 \quad \mu' = 3{,}06$

$P_O^{\infty} \sim 186 \quad \mu = 3{,}00$

Thionyl-isobutylamin (Siedep.$_{750}$ 116°).

x_1	ε_{25}	n_∞	d_4^{25}	P	P_E	P_{A+O}
0,01682	2,3336	1,2724	0,8761	89,4	30,8	58,6

$P_{A+O}^{\infty} \sim 58{,}6 \quad \mu' = 1{,}68$

$P_O^{\infty} \sim 54{,}0 \quad \mu = 1{,}62.$

Zur Stereochemie der Schiffschen Basen;

von *K. A. Jensen* und *N. Hofman Bang.*

Bei den Schiffschen Basen sind wiederholt 2 Formen aufgefunden worden. Diese sind bisweilen als die zu erwartenden *cis-trans*-isomeren Formen aufgefaßt worden, jedoch unterscheiden sie sich gewöhnlich so wenig, daß unzweifelhaft nicht Stereoisomerie sondern Dimorphie vorliegt. Nur in einem Fall sind die Unterschiede zwischen den beiden Modifikationen so groß, daß die Annahme von Stereoisomerie nicht unwahrscheinlich scheint: Bei der Einwirkung von Salicylaldehyd auf p-Aminobenzoesäureäthylester erhielten Manchot und Furlong[1]) Salicylal-p-aminobenzoesäureäthylester entweder als orangerote Nadeln vom Schmelzp. 83—84° (unter Umwandlung) oder als gelbe Tafeln vom Schmelzp. 87—88°. Manchot und Furlong nahmen erst an, die beiden Modifikationen wären stereoisomer, später erklärten Manchot und Palmberg[2]) jedoch die Isomerie als eine Strukturisomerie.

Wir haben die Dipolmomente der beiden Modifikationen bestimmt und dabei genau denselben Wert bekommen[3]). Gleichkonzentrierte benzolische Lösungen der beiden Modifikationen haben genau dieselben Dielektrizitätskonstanten und dieselben Brechungskoeffizienten. Dieses Ergebnis ist jedoch an sich kein Beweis für Dimorphie, sondern kann auch dadurch erklärt werden, daß die beiden Modifikationen strukturisomer oder stereoisomer sind, aber sich so leicht ineinander umwandeln, daß die Lösung in beiden Fällen ein Gleichgewichtsgemisch enthält. Die Umwandlung mußte

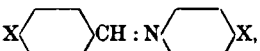
[1]) B. **42**, 3030 (1909).

[2]) A. **388**, 103 (1912).

[3]) Diese Messung wurde bereits im Jahre 1935 vorgenommen; im Frühjahr 1939 haben wir die Messungen mit demselben Ergebnis wiederholt. Zu demselben Ergebnis kamen auch nach Abschluß dieser Untersuchung V. de Gaouck u. R. J. W. Le Fèvre (Soc. **1939**, 1392), die jedoch ihr Ergebnis als Beweis für Dimorphie ansehen.

dann praktisch momentan sein, denn die Dipolmomente sind auch gleich, wenn die Messung so schnell wie möglich nach der Lösung geschieht. Manchot und Palmberg geben an, die eine Form reagiere in alkoholischer Lösung bei $-80°$ schneller mit $FeCl_3$ als die andere. Obwohl wir diese Reaktion unter sehr variierten Bedingungen nachgeprüft haben — insbesondere auch bei sehr kleinen Konzentrationen, bei welchen die violette Farbe sich nur langsam entwickelt — konnte kein eindeutiger Unterschied zwischen den beiden Modifikationen beobachtet werden. Dennoch hat die Annahme Manchots, daß Keto-Enol-Tautomerie vorliege, vieles für sich, nur muß die gegenseitige Umwandlung außerordentlich schnell sein. Die Möglichkeit einer Dimorphie scheint jedenfalls dadurch ausgeschlossen zu sein, daß man oft die beiden Formen nebeneinander erhält. Wenn man z. B. eine alkoholische Lösung eindampft, scheidet sich neben der gelben Form auch eine kleinere Menge der roten Form aus, und wenn man eine Lösung der gelben Form in Aceton eindampft, erhält man umgekehrt überwiegend Krystalle der roten Form.

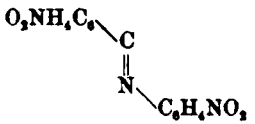
Dieses Beispiel scheidet also wahrscheinlich für stereochemische Betrachtungen aus. Wegen des Vorhandenseins mehrerer frei drehbarer Gruppen ist diese Verbindung zu kompliziert, um aus der Größe des gefundenen Dipolmoments Rückschlüsse auf die sterische Konfiguration ziehen zu können. In gewissen Fällen sollte es jedoch möglich sein, direkt aus den gefundenen Dipolmomenten zu schließen, ob die untersuchten Anile *cis*- oder *trans*-Konfiguration besitzen, insbesondere bei Verbindungen vom Typus



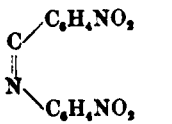
wenn X stark polare Gruppen sind.

Aus p-Nitrobenzaldehyd und p-Nitranilin haben wir p-Nitrobenzal-p-nitranilin dargestellt und das Dipolmoment dieser Verbindung bestimmt. Unabhängig von der Darstellungsweise und dem Umkrystallisationsmittel erhält man eine Verbindung vom Schmelzp. 203°. Wenn diese nun eine *trans*-Verbindung wäre, sollte sie dasselbe Dipolmoment wie

Benzalanilin, d. h. $\mu = 1{,}57$ [1]), besitzen, da die Momente der Nitrogruppen sich gegenseitig aufheben; wäre sie dagegen eine *cis*-Verbindung sollte sie ein sehr großes Dipolmoment (~ 5,5) haben. Gefunden wurde aber $\mu = 3{,}56$.



trans ($\mu_{ber.} = 1{,}6$)



cis ($\mu_{ber.} = 5{,}5$)

Für die Berechnung des Dipolmoments der *cis*-Verbindung wurden folgende Bindungsmomente benutzt:

Aus dem Dipolmoment von *cis*-Azobenzol (3,0)[2]) errechnet sich unter der Annahme, daß die Valenzwinkeln gleich 120° sind, das Moment zwischen einer Phenylgruppe und einem doppelgebundenen Stickstoffatom zu 1,7. Bei Anwendung von diesem Wert berechnet sich aus dem Dipolmoment des Benzophenonanils[3]) das Dipolmoment einer Kohlenstoff - Stickstoff - Doppelbindung zu 2,2. Die Bindungsmomente der Bindungen Phenyl-C und C–H wurden vernachlässigt, das Moment der Nitrogruppe wurde zu 4,0 gesetzt.

Da das für p-Nitrobenzal-p-nitranilin gefundene Dipolmoment zwischen den für eine *cis*- und für eine *trans*-Verbindung berechneten Werten liegt, könnte vermutet werden, daß das gemessene Präparat ein Gemisch der beiden stereoisomeren Formen gewesen sei; bei einer chromatographischen Adsorption einer benzolischen Lösung der Verbindung auf Al_2O_3 erwies sie sich jedoch als völlig einheitlich.

Es scheint somit, daß die Abweichung vom berechneten Wert real ist. Bei der Berechnung wurden die Valenzwinkel gleich 120° gesetzt; Abweichungen von diesem Wert sind natürlich möglich; um das gefundene Dipolmoment in dieser Weise zu erklären, müßte der eine Winkel jedoch etwa 180° sein, was kaum diskutabel ist. Es scheint nur die Erklärung möglich zu sein, daß die Verbindung eine *trans*-Form ist, daß aber die para-ständigen Nitrogruppen induktiv das Moment der Azomethingruppe vergrößert haben. Die Differenz $\mu_{exp.} - \mu_{add.} = 2{,}0$ ist allerdings sehr groß;

[1]) V. de Gaouck u. R. J. W. Le Fèvre, Soc. **1938**, 741.
[2]) G. S. Hartley u. R. J. W. Le Fèvre, Soc. **1939**, 531.
[3]) V. de Gaouck u. R. J. W. Le Fèvre, Soc. **1939**, 1394.

nach Hertel und Dumont[1]) scheinen jedoch Abweichungen dieser Größenordnung zwischen experimentellen und berechneten Werten in gewissen Fällen möglich zu sein.

Die Dielektrizitätskonstante einer benzolischen Lösung von p-Nitrobenzal-p-nitranilin nimmt bei Belichtung mit ultraviolettem Licht etwas zu; dies rührt jedoch von einer Bildung von braungefärbten Zersetzungsprodukten und nicht von einer sterischen Umlagerung her

Experimentelles.

p-Nitrobenzal-p-nitranilin. 2,76 g p-Nitranilin wurden in 15 ccm heißem, absolutem Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 3,02 g p-Nitrobenzaldehyd in 15 ccm heißem Alkohol gemischt. Beim Abkühlen und Reiben hellgelbe Krystalle. Ausbeute 60%. Umkrystallisation aus Benzol. Schmelzp. 202—203° (korr.).

5,391 mg Subst.: 11,354 mg CO_2, 1,761 mg H_2O. — 6,230 mg Subst.: 0,831 ccm N_2 (19°, 756 mm).

$C_{13}H_9O_4N_3$	Ber.	C 57,6	H 3,34	N 15,49
	Gef.	„ 57,4	„ 3,63	„ 15,51.

Dipolmomente (vgl. vorhergehende Abhandl.).

Salicylal-p-aminobenzoesäure-äthylester (rot; Schmelzp. 84°).

x_1	ε^{25}	n_∞	d_4^{25}	P	P_E	P_{A+O}
0,006230	2,3480	1,4757	0,8789	242,9	76,9	166,0
0,008128	2,3692	1,4762	0,8803	239,8	77,0	162,8
0,012404	2,4225	1,4775	0,8838	241,6	77,1	164,5

$P_{A+O}^{\infty} = 164{,}4$ $\quad \mu' = 2{,}82$

$P_O^{\infty} \sim 152{,}8$ $\quad \mu = 2{,}72$.

Salicylal-p-aminobenzoesäure-äthylester (gelb; Schmelzp. 88°).

x_1	ε^{25}	n_∞	d_4^{25}	P	P_E	P_{A+O}
0,006177	2,3469	1,4756	0,8787	242,8	77,4	165,4
0,008289	2,3730	1,4767	0,8805	242,8	77,1	165,7
0,012530	2,4244	1,4775	0,8838	242,2	77,1	165,1

$P_{A+O}^{\infty} = 165{,}4$ $\quad \mu' = 2{,}82$

$P_O^{\infty} \sim 153{,}8$ $\quad \mu = 2{,}72$.

[1]) Phys. Ch. B. 30, 139 (1935).

p-Nitrobenzal-p-nitranilin.

x_1	ε^{25}	n_∞	d_4^{25}	P	P_E	P_{A+O}
0,001014	2,2914	1,4740	0,8748	342,2	71,8	270,4
0,001988	2,3111	1,4744	0,8758	344,5	73,4	271,1
0,002315	2,3174	1,4744	0,8761	344,7	71,7	273,0
0,004003	2,3515	1,4750	0,8782	344,5	71,7	272,8

$P^{\infty}_{A+O} = 272$ $\quad \mu' = 3{,}62$

$P^{\infty}_{O} \sim 262$ $\quad \mu = 3{,}56.$

Zur Konstitution der dimeren Nitrosoverbindungen;

von *K. A. Jensen* und *Arne Berg.*

Die farblosen, dimeren Nitrosoverbindungen sind bisweilen einfach als Dipol-assoziations-komplexe aufgefaßt worden; zugunsten der Auffassung dieser Verbindungen als wohldefinierte, chemische Verbindungen sprechen jedoch mehrere Verhältnisse, z. B., daß die Umwandlung der dimeren in die monomeren Verbindungen in mehreren Fällen deutlich eine Zeitreaktion ist[1]), ferner der Nachweis[2]), daß der Assoziationsprozeß 2. Ordnung ist, sowie die gelegentlich nachgewiesene Bildung von Hydrazinen bei der Reduktion von Nitrosoverbindungen[3]).

Die Konstitution der monomeren Nitrosoverbindungen wird gewöhnlich einfach durch die Formel R—N=O ausgedrückt; diese vermag aber durchaus nicht die eigentümlichen Eigenschaften dieser Verbindungen (insbesondere Farbe und Assoziationsfähigkeit) zu erklären. Pauling[4]) hat vermutet, die

[1]) E. Bamberger u. R. Seligmann, B. **36**, 690 (1903).

[2]) C. K. Ingold u. H. A. Piggott, Soc. **125**, 168 (1924).

[3]) J. G. Aston, D. F. Menard u. M. G. Mayberry, Am. Soc. **54**, 1530 (1932).

[4]) L. Pauling, Am. Soc. **53**, 3234 (1931).

Nitrosoverbindungen könnten sich ebenso wie das Sauerstoffmolekül in einem Triplettzustand befinden. Sie mußten dann ebenso wie der Sauerstoff paramagnetisch sein. Messungen an mehreren organischen Nitrosoverbindungen haben aber ergeben, daß die grüne, monomere Form diamagnetisch ist[1]), und Pauling schließt dann, daß die konventionelle Formel doch zutreffend ist[2]). Wir werden jedoch zeigen, daß es noch eine andere Möglichkeit gibt, die den Eigenschaften der Nitrosoverbindungen viel besser gerecht wird. Außer der üblichen Formel, die man auch folgendermaßer schreiben kann:

$$\text{I} \quad R{:}\ddot{N}{::}\ddot{O}{:},$$

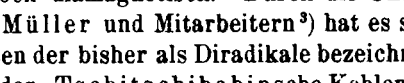
gibt es noch andere Singlettzustände des Moleküls, z. B. die angeregte Struktur mit antiparallelen Spins:

$$\text{II} \quad R{:}\dot{\ddot{N}}{:}\dot{\ddot{O}}{:} \quad \text{Spins} \uparrow\downarrow.$$

Ferner polare Strukturen wie:

$$\text{III} \quad R{:}\ddot{N}{:}\ddot{O}{:}\ (R{-}\overset{+}{\ddot{N}}{-}\overset{-}{O}) \quad \text{und} \quad \text{IV} \quad R{:}\ddot{N}{:}\ddot{O}{:}\ (R{-}\overset{-}{\ddot{N}}{-}\overset{+}{O}).$$

Nach den Eigenschaften der Nitrosoverbinbungen kann ihre Konstitution nicht mit genügender Annäherung durch eine einzelne Formel wiedergegeben werden, sondern sie sind als Resonanzhybriden aufzufassen, und zwar derart, daß für ihr Verhalten außer der Struktur I auch die Struktur II von *wesentlicher* Bedeutung ist. Eine Verbindung der Struktur II wäre chemisch als ein Diradikal zu bezeichnen, aber wäre doch diamagnetisch. Durch die Untersuchungen von Eugen Müller und Mitarbeitern[3]) hat es sich ergeben, daß die meisten der bisher als Diradikale bezeichneten Verbindungen, z. B. der „Tschitschibabinsche Kohlenwasserstoff“:



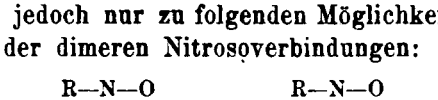
[1]) E. B. Wilson, Am. Soc. **56**, 747 (1934); C. M. Beeson u. C. D. Coryell, Journ. Chem. Physics **6**, 656 (1938).

[2]) L. Pauling, The Nature of the Chemical Bond (New York 1939), S. 250.

[3]) E. Müller u. J. Müller-Rodloff, A. **517**, 142 (1935); B. **69**, 2164 (1936); E. Müller u. W. Bunge, B. **69**, 2168 (1936).

diamagnetisch sind. Nach dem magnetischen Kriterium sind sie also eigentlich nicht als Diradikale zu bezeichnen. Bezüglich Farbe und Reaktionsfähigkeit verhalten sie sich jedoch völlig wie freie Radikale. Die Nitrosoverbindungen schließen sich in dieser Hinsicht den Triphenylmethyl-„Diradikalen" an. Daß jedoch für ihr Verhalten auch die Struktur III von Bedeutung ist, geht daraus hervor, daß die Nitrosogruppe ein großes Dipolmoment besitzt und meta-dirigierend ist[1]).

Für die gegenseitige Absättigung von 2 Molekülen der Nitrosoverbindungen ist die Struktur II unzweifelhaft von wesentlicher Bedeutung. Die direkte Verdopplung dieser Formel führt jedoch nur zu folgenden Möglichkeiten für die Konstitution der dimeren Nitrosoverbindungen:

V  und

Von diesen kann wohl ohne weiteres die letztere Peroxyd-Struktur vernachlässigt werden. Gegen die erste Formel, die von mehreren Forschern benutzt worden ist, hat man die Einwendung gerichtet[2]), diese Formel stelle ein wesentlich stabileres Molekül als das einer dimeren Nitrosoverbindung dar. Diese Einwendung schien jedoch bis vor kurzem mit einem Hinweis auf die dimeren Ketenen abgelehnt werden zu können. Nach Staudinger[3]) sind die dimeren Ketenen Cyclobutanderivate, und man hätte dann im Assoziationsprozeß Keten ⇌ dimeres Keten ein Analogon zur Assoziation der Nitrosoverbindungen. Nach neueren Untersuchungen von Hurd und Mitarbeitern[4]) ist das dimere Keten jedoch Acetylketen, bzw. Croton-β-lacton (diese sind

[1]) D. Ll. Hammick, R. G. A. New u. L. E. Sutton, Soc. **1932**, 742.

[2]) D. Ll. Hammick, R. G. A. New u. R. B. Williams, Soc. **1934**, 30.

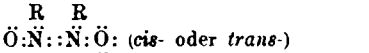
[3]) H. Staudinger, Die Ketene (Stuttgart 1912), S. 38.

[4]) C. D. Hurd u. J. W. Williams, Am. Soc. **58**, 962 (1936); C. D. Hurd u. A. S. Roe, Am. Soc. **61**, 3355 (1939); C. D. Hurd u. J. L. Abernethy, Am. Soc. **62**, 1147 (1940); vgl. A. B. Boese, Ind. Eng. Chem. **32**, 20 (1940); W. R. Angus, A. H. Leckie, C. G. Le Fèvre, R. J. W. Le Fèvre u. A. Wassermann, Soc. **1935**, 1751.

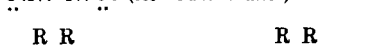
mesomer), und die Formeln der anderen dimeren Ketene sind wahrscheinlich in Übereinstimmung hiermit zu ändern.

Falls die Moleküle der dimeren Nitrosoverbindungen 4-gliedrige Ringsysteme sind, ist ihre leichte Spaltung also jedenfalls ohnegleichen. Die Bildung von Hydrazinen durch Reduktion der dimeren Nitrosoverbindungen deutet auch auf eine Stickstoff–Stickstoffbindung in diesen, obwohl der Abstand zwischen den Stickstoffatomen in der Formel V nicht größer ist, als daß bei einer chemischen Reaktion vielleicht eine N—N-Bindung entstehen könnte. Alles in allem kommt man zu dem Schluß, daß die Formel V sehr unwahrscheinlich ist, obwohl sie sich auch nicht ganz ausschließen läßt.

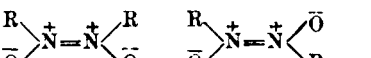
Für die Konstitution der dimeren Nitrosoverbindungen gibt es noch die folgenden Möglichkeiten:



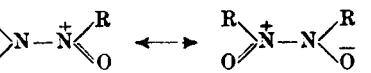
und



oder anders geschrieben:



und

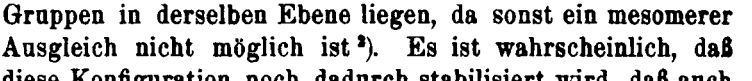


Es ist vor der Hand wenig wahrscheinlich, daß die dimeren Nitrosoverbindungen nach einer der beiden Formeln VI konstituiert sein sollten, weil die benachbarten Stickstoffatomen beide positiv geladen sind. Nach einer von Pauling[1]) aufgestellten Regel („the adjacent charge rule") sind solche Verbindungen nicht existenzfähig. Ferner sollte nach diesen Formeln die Nitrosogruppe in den dimeren Nitrosoverbindungen, ebenso wie in den monomeren, *meta*-dirigierend sein,

[1]) L. Pauling, Proc. Nat. Acad. Sci. **18**, 498 (1932); L. Pauling u. L. O. Brockway, Am. Soc. **59**, 13 (1937).

während die tatsächlich o,p-dirigierend ist[1]). (Dagegen kann die in der Formel VI angezeigte Elektronenkonfiguration als mesomerer Grenzzustand von Bedeutung sein.) Wenn die dimeren Nitrosoverbindungen eine N—N-Bindung enthalten, liegt deshalb wahrscheinlich Resonanz (Mesomerie) vor. Maßgebend für ihre Konstitution sind dann die beiden Formeln VII, die mesomere Grenzzustände desselben Moleküls darstellen.

Ein Molekül der Formel VII hat nach den klassischen Vorstellungen „freie Drehbarkeit" um die N—N-Bindung. Nach dem Resonanzbegriff müssen jedoch, wenn wirklich die angegebene Resonanz vorliegt, die beiden R—N—O-Gruppen in derselben Ebene liegen, da sonst ein mesomerer Ausgleich nicht möglich ist[2]). Es ist wahrscheinlich, daß diese Konfiguration noch dadurch stabilisiert wird, daß auch die Formel VI in geringem Maß an der Mesomerie beteiligt ist, wodurch die N—N-Bindung einen gewissen Grad von Doppelbindungscharakter erreicht. Statt den oben angeführten 3 Möglichkeiten gibt es also wahrscheinlich nur 2, nämlich eine *cis*- und eine *trans*-Form eines Moleküls, das durch folgende elektromere Formeln beschrieben wird:

VIII 

Da aber die N—N-Bindung nur einen geringen Grad von Doppelbindungscharakter besitzt (und weil die dimeren Nitrosoverbindungen leicht dissoziierbar sind), wird man immer nur mit einem Gleichgewichtsgemisch von derartigen *cis*- und *trans*-Formen zu tun haben.

Nach einer Untersuchung von Hammick und Mitarbeitern[3]) hat das dimere Nitrosomesitylen ein endliches Dipolmoment ($\mu = 1{,}6$). Das dimere Nitrosomesitylen ist allerdings in den Lösungen weitgehend dissoziiert; die Dissoziationskonstante ist aber nach den Messungen von Ingold

[1]) D. Ll. Hammick u. H. S. Illingworth, Soc. **1930**, 2358.
[2]) Vgl. F. Arndt u. B. Eistert, B. **72**, 206 (1939).
[3]) D. Ll. Hammick, R. G. A. New u. R. B. Williams, Soc. **1934**, 29.

und Piggott (a. a. O.) recht genau bekannt, so daß die Berechnung des Dipolmoments nicht mit einem größeren Fehler behaftet ist. Nach Hammick können demnach die Formeln V und VI ausgeschlossen werden, und Hammick betrachtet diese Dipolmessung als Beweis für die Formel VII (es wird freie Rotation um die N—N-Bindung angenommen, was jedoch nach dem oben Angeführten kaum in Frage kommt). Da jedoch nach den beiden Formeln V und VI *cis*-Formen mit endlichen Dipolmomenten möglich sind, kann aus dieser Dipolmessung nur geschlossen werden, daß das dimere Nitrosomesitylen keine reine *trans*-Form ist. Es muß ein Gemisch von einer *cis*- und einer *trans*-Form sein, die entweder nach Formel V oder VIII konstituiert sein können.

Es ist neuerdings eine Nitrosoverbindung bekannt worden, die bei Zimmertemperatur völlig farblose Lösungen gibt, in welchen sie nach kryoskopischen Messungen dimer ist[1]). Diese Verbindung ist Nitroso-methyl-isopropylketon, $(CH_3)_2C(NO).CO.CH_3$. Wir haben das Dipolmoment dieser Verbindung bestimmt in der Hoffnung, dadurch zu einer Entscheidung zwischen jenen beiden Möglichkeiten zu gelangen. Es kann jedoch aus dieser Messung nur dieselbe Schlußfolgerung wie aus der Messung von Hammick gezogen werden.

Das Dipolmoment von Nitroso-methyl-isopropylketon wurde sowohl in Benzol- wie in Dioxan-Lösung bestimmt und die gut übereinstimmenden Werte 3,32 und 3,38 gefunden.

In den *trans*-Formen der Formeln V und VIII ist das Dipolmoment des Moleküls allein durch die Ketongruppen bestimmt. Diese sind voneinander unabhängig und frei drehbar, d. h. die Polarisation eines solchen Moleküls muß annähernd doppelt so groß wie die Polarisation des Methyl-isopropylketons sein (das Verhältnis der Dipolmomente wird demnach $\sqrt{2}$)[2]). Die homologen aliphatischen Ketone haben alle fast dasselbe Dipolmoment[3]), nämlich 2,7; für eine *trans*-Form der Formel V oder VIII berechnet sich demnach das

[1]) J. G. Aston, D. F. Menard u. G. M. Mayberry, a. a. O.
[2]) Vgl. L. Ebert u. K. Hejendahl, Ph. Ch. B. 15, 74 (1932).
[3]) K. L. Wolff, Ph. Ch. B. 2, 39 (Tab. S. 60) (1932).

Dipolmoment zu 3,8, also deutlich größer als gefunden wurde. Für eine *cis*-Form kann das Dipolmoment dagegen kleiner sein, da die Momente der Bindungen N—C und N—O entgegen den Momenten der Ketongruppe wirken.

Nach dieser Messung kann das dimere Nitroso-methyl-isopropylketon keine reine *trans*-Form sein. Dagegen kann es ein Gemisch von einer *cis*- und einer *trans*-Form sein. Falls man die Möglichkeit eines viergliedrigen Ringsystems aus chemischen Gründen als ausgeschlossen betrachten darf, wird die Auffassung, daß die dimeren Nitrosoverbindungen gemäß dem Schema VIII konstituiert sind, sowohl durch diese Messung wie durch die Messung von Hammick gestützt.

Bei unseren Messungen wurde gefunden, daß die Dielektrizitätskonstante einer Lösung von Nitroso-methyl-isopropylketon im Dunkeln konstant bleibt, während sie im Tageslicht allmählich zunimmt; gleichzeitig wird die Lösung schwach grün. Beim Bestrahlen mit ultraviolettem Licht wird die Lösung schnell intensiv grün, und die Dielektrizitätskonstante nimmt gleichzeitig zu. Das Licht wirkt also katalytisch auf die Dissoziation der dimeren Nitrosoverbindungen. Bamberger hat früher angenommen, daß das Licht die entgegengesetzte Wirkung ausübe[1]), weil bei seinen Versuchen die grünen Lösungen gewisser aliphatischen Nitrosoverbindungen beim Belichten blasser wurden. Es ist jedoch später bewiesen worden[2]), daß dieses Abblassen auf einer photochemischen Zersetzung der Nitrosoverbindungen beruht.

Experimentelles.

Nitroso-methyl-isopropylketon wurde nach Aston, Menard und Mayberry (a. a. O.) dargestellt. Reinigung durch Lösen in wenig warmen Chloroform, Zusatz von Petroläther bis zur schwachen Trübung und Abkühlung. Schmelzp. 102—103°.

Das Dioxan wurde über Natrium unter Anwendung einer Widmer-Kolonne destilliert. Siedep. 101,0—101,1°. ε^{25}: 2,2198. d_4^{25}: 1,0318.

Bezüglich Ausführung der Dipolmessungen, vgl. S. 103.

Benzol.

ε^{25}	d_4^{25}	n_∞
2,2725	0,8738	1,4737

[1]) B. **36**, 685 (1903).

[2]) K. D. Anderson, C. J. Crumpler u. D. Ll. Hammick, Soc. **1935**, 1679.

Dimeres Nitroso-methyl-isopropylketon (M = 230,26).

In Benzol.

x_1	ε^{25}	n_∞	d_4^{25}	P	P_E	P_{A+O}
0,004430	2,3438	1,4739	0,8769	294,1	58,7	235,4
0,008293	2,4068	1,4739	0,8764	294,4	58,7	235,7
0,012594	2,4817	1,4740	0,8809	297,3	58,5	238,8

$P_{A+O}^\infty = 236{,}6$ $\quad \mu' = 3{,}38$

$P_O^\infty \sim 227{,}8$ $\quad \mu = 3{,}32.$

In Dioxan.

x_1	ε^{25}	d_4^{25}	P	P_{A+O}
0,008027	2,3601	1,0333	306,2	247,6
0,011115	2,4110	1,0340	300,1	241,5
0,014512	2,4702	1,0347	298,7	240,1

$P_{A+O}^\infty = 245{,}9$ $\quad \mu' = 3{,}44$

$P_O^\infty \sim 237{,}1$ $\quad \mu = 3{,}38.$

Synthesen in der Oxindolreihe;

von *Leopold Horner.*

[Aus dem Chem. Laboratorium der Bayer. Akad. der Wissenschaften zu München.]

(Eingelaufen am 3. Juli 1941.)

Es ist sehr wahrscheinlich, daß alle Naturstoffe, die den Indolring enthalten, aus Tryptophan entstanden sind[1]). In diese Reihe gehören viele Alkaloide, z. B. Eserin, Physostygmin, Bufotenin, die Harmalaalkaloide, Yohimbin, Gramin, die Lysergsäure, die Strychnosalkaloide. Viele Tatsachen sprechen dafür, daß der Einbau des Indolrings von einem der Abbauprodukte des Tryptophans aus erfolgt, das nach Kotake[2]) im tierischen Organismus über Oxytryptophan, Kynu-

[1]) W. M. Blanchard, Proc. Indiana Acad. Sci. **45**, 124 (1936).

[2]) H. **195**, 139 (1905); H. **243**, 237 (1936).

renin in die Kynurensäure übergeht. Während die Kynurensäure vom Tier im Harn ausgeschieden wird, könnte sie in der Pflanze zum Aufbau der Chinolin-Alkaloide verwertet werden. Weiterhin ist es sehr wahrscheinlich, daß die Pflanze Tryptophan über andere Zwischenstufen abbauen kann und damit zu geeigneten Ausgangsprodukten für ihre Biogenesen kommt.

Bis jetzt ist erst bei wenigen Alkaloiden, die den Indolring enthalten, die Totalsynthese gelungen. Vorteilhaft geht man hierbei von Indolderivaten aus; bei Dreiringsystemen jedoch vom Typus des Eserins erwiesen sich Oxindolderivate als günstig. So ist es Julian und Pikl[1]) gelungen, von 1-3-Dimethyloxindol ausgehend in durchsichtiger Weise Physostigmin und Eserin zu synthetisieren. Ausschlaggebend für den Erfolg dieser Synthesen war hierbei die Tatsache, daß zwei von den drei beweglichen Wasserstoffatomen des Oxindols durch Methylgruppen festgelegt waren. So konnten diese Forscher über die Mononatriumverbindung des 1-3-Dimethyloxindols mit Halogenalkylderivaten geeignete Seitenketten in die Stellung 3 des Oxindols einführen. Auf diesem Weg war ihnen auch die Synthese des 1-3-Dimethyloxytryptophans gelungen[2]), dem allerdings keine biologische Bedeutung zukommt. Jedoch schon der Versuch, das 1-Methyloxindol an Stelle des 1-3-Dimethyloxindols zu weiteren Synthesen zu benutzen, verlief negativ und erwies sich somit als unbrauchbar zum Aufbau von Oxindolderivaten mit nur einem Substituenten in der 3-Stellung.

Indessen war es Wieland und Witkop[3]) gelungen, aus dem Phalloidin das Oxytryptophan zu isolieren. Weiterhin konnte Butenandt[4]) zeigen, daß die große Bedeutung dieser Aminosäure als Vorstufe des Kynurenins darin liegt, daß sie genmutierend wirkt, d. h. die Fähigkeit besitzt, die Erbanlage in begrenztem Maße abzuwandeln. So war es dringend notwendig geworden, Methoden zu suchen, die es gestatten, in einheitlicher Weise in die 3-Stellung des Oxindols Substituenten

[1]) Julian u. Pikl, Am. Soc. **56**, 1797 (1934); Am. Soc. **57**, 539 (1935); Am. Soc. **57**, 536 (1935); Am. Soc. **57**, 755 (1935).

[2]) Julian u. Pikl, Am. Soc. **57**, 2026 (1935).

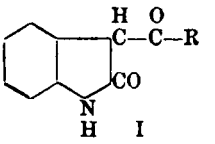
[3]) A. **548**, 171 (1940).

[4]) Naturw. **28**, 63, 447 (1940); Z. Ang. **54**, 89 (1941).

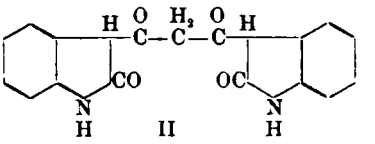
einzuführen. Der naheliegende Weg, die Natriumverbindung des Oxindols mit Halogenalkylderivaten umzusetzen, schied von vornherein aus, da hierbei der Substituent ausschließlich die Stellung 1 aufsucht.

I. Aufbau von Ketonen des Oxindols durch Esterkondensation.

Sehr fruchtbar erwies sich die Esterkondensation des Oxindols mit Natriumalkoholat, die Julian und Pikl zur Überführung des 1-Methyloxindols in 1-Methyl-3-acyloxindole schon angegeben hatten[1]), und die auch beim Oxindol zur Substitution in 3-Stellung führt (I).



I



II

R=H, $CO_2C_2H_5$, CH_3, CH_2OH, CH_2OCH_3, CH_2-NH_2; CH_2-N(H)-CO-C_6H_5, CH_2-CN

Es war vorauszusehen, daß diese Reaktion zum Erfolg führen mußte, da es Wislicenus[2]) lange vorher schon gelungen war, Phenylessigester mit Ameisensäureäthylester und Oxalester zu kondensieren. Doch auch andere Ester, wie Essigester, Glykolsäureester, Methoxyessigester, Malonester, Cyanessigester, Hippurester und Glykokollester reagieren in der gewünschten Weise mit Oxindol, wenn auch die beiden zuerst genannten Ester die besten Ausbeuten liefern. Es scheint im allgemeinen die Beziehung zu gelten, daß die Ausbeute an Keton abnimmt mit zunehmender Beweglichkeit des Wasserstoffs in der Esterkomponente. Während daher die Ausbeute beim Malonester schon eine ganz schlechte ist, ist sie völlig negativ beim Phthalimidomalonester. Bemerkenswert für die Eigenschaften dieser Ketone ist die Tatsache, daß sie zwar mit Eisen-3-salzen Enolreaktion geben, daß aber die katalytische Hydrierung zu den entsprechenden Methylenderivaten

[1]) Vgl. Anm. 2, S. 118.

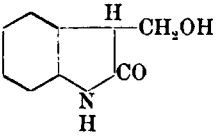
[2]) A. 291, 150, 164 (1896).

nicht gelingt, im Gegensatz zu den Erfahrungen, die Julian und Pikl an den 1-Methyloxindolketonen gemacht haben. Die Reduktion nach Clemmensen führt auch bei Anwendung von Essigsäure zu der für β-Ketosäureester charakteristischen Säurespaltung. Eine Ausnahme macht hierbei der Oxindolglyoxylester, dessen Reaktionen später in anderem Zusammenhang behandelt werden sollen. Mit Malonester erhält man auch das zweifache Kondensationsprodukt II.

II. Versuche zur Darstellung von β-Oxymethyloxindol.

Die Konstitution der Acylderivate des Oxindolaldehyds.

Nachdem die Hydrierung der Ketone mit den üblichen Katalysatoren fehlgeschlagen war, wurde die Synthese des Oxindolmethylcarbinols (III) angestrebt.

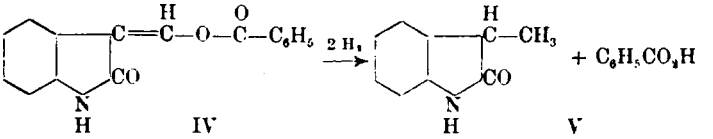
III 

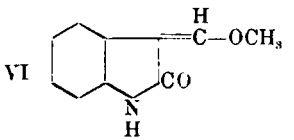
Die präparative Bedeutung dieser Substanz geht daraus hervor, daß nach der Überführung des Carbinols in das Bromid durch Umsetzung mit Benzoylaminomalonester, z. B. Oxytryptophan, leicht zugänglich sein sollte. Zur Gewinnung von III schien der Oxindolaldehyd geeignet, der trotz seines tautomeren Verhaltens der Meerwein-Pondorf-Reduktion unterworfen wurde. Es konnte aber nur ein dimolekulares Produkt ungewisser Konstitution isoliert werden. Hierauf wurden Versuche unternommen, durch Anlagerung von 1 Mol katalytisch erregten Wasserstoffs an den Aldehyd zum Carbinol zu gelangen. Die Wasserstoffaufnahme verläuft aber sehr träge und ungleichmäßig, so daß nach Absorption von 1 Mol Wasserstoff immer noch größere Mengen unveränderten Aldehyds anwesend waren.

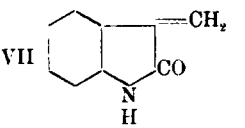
Sehr glatt verläuft die Hydrierung des Benzoyloxindolaldehyds, der bereits von Gränacher[1]) dargestellt worden

[1]) Helv. VI, 467 (1923).

war und aus Wahrscheinlichkeitsgründen als Enolester IV formuliert wurde. Hans Fischer[1]) schloß sich später dieser Formulierung an, nachdem er gefunden hatte, daß auch der 1-Methyloxindolaldehyd leicht Acylderivate liefert. Beweisend für die Stellung des Acylrestes ist die katalytische Hydrierung; denn innerhalb weniger Minuten werden unter Abspaltung von Benzoesäure 2 Mol Wasserstoff aufgenommen unter Bildung von 3-Methyloxindol V. Damit ist die Konstitution der Acylderivate als Enolester erkannt.







Zu erwähnen ist, daß das später noch zu erörternde, aus Oxindolaldehyd und Hippursäure gewonnene „Azlacton" ebenfalls als Enolester zu formulieren ist.

Die große Tendenz des Aldehyds, in der Enolform aufzutreten, kommt noch in der leichten Verätherung mit Diazomethan zum Ausdruck.

Die Erwartung, durch Hydrierung des Enoläthers VI zum Carbinol zu gelangen, erfüllte sich nicht.

Zu einem unerwarteten Ergebnis führte die Anwendung einer Methode von H. Wieland und G. Fischer[2]), die von Prévost auf ihre präparative Brauchbarkeit untersucht wurde. Diese gestattet es durch Umsetzung des Silbersalzes einer Carbonsäure mit Jod zum Ester dieser Säure mit dem nächst niederen Carbinol und damit zum Carbinol selbst zu gelangen. So führt z. B. die Zersetzung des Silbersalzes der Phenylessigsäure quantitativ zum Benzylester der Phenylessigsäure. Bei Anwendung dieser Reaktion auf Oxindolessigsäure jedoch erhält man an Stelle des zu erwartenden Esters, im Gegensatz

[1]) B. **56**, 2370 (1923). [2]) A. **446**, 49 (1926).

zu den Erfahrungen von Wieland und Fischer, ein Äthylenderivat der Zusammensetzung $C_{18}H_{14}O_2N_2$. Bemerkenswert ist, daß auch beim Curtiusschen Abbau der Oxindolessigsäure in der Variante nach Schmidt[1]) an Stelle des zu erwartenden Amins nur das oben genannte Äthylenderivat isoliert werden konnte.

Es ist nun außerordentlich naheliegend, daß das nach der ersten Methode sicher entstehende Carbinol III unter Wasserabspaltung in das 3-Methylenoxindol VII übergeht, das sich dann sofort dimerisiert. Da ja das Carbinol III nichts anderes als die laktamisierte o-Aminotropasäure ist, steht mit dieser Auffassung der bekanntermaßen leichte Übergang der Tropasäure in die Atropasäure in bester Übereinstimmung. Es ist deshalb auch nicht erstaunlich, daß das nach der zweiten Methode sicher gebildete Amin in Gegenwart der warmen konz. Schwefelsäure unter Abspaltung von Ammoniak in das Methylenderivat übergeht, das sich dann unter Dimerisierung stabilisiert.

Der Polymerisationsmechanismus selbst und damit die Konstitution liegt noch im Dunkeln und der naheliegende Gedanke, die Ergebnisse der Acrylsäurepolymerisation auf vorliegendes Problem anzuwenden, scheitert daran, daß die Primärprodukte dieser Reaktion noch unbekannt sind.

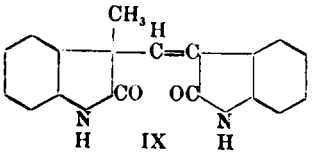
Wenn es gestattet ist, 3-Methylenoxindol mit Isobutylen in Parallele zu setzen, so müßte man Formel IX den Vorzug geben, da Isobutylen unter dem Einfluß von Schwefelsäure in Diisobutylen VIII übergeht[2]).

Wenn dieser Analogieschluß nicht gerechtfertigt ist, so müssen außerdem die beiden symmetrischen Formeln X und XI berücksichtigt werden, die sich durch die Lage der Doppelbindung voneinander unterscheiden.

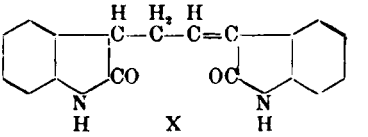
---

[1]) M. Oesterlin, Z. Ang. 45, 536 (1932).

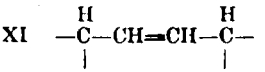
[2]) Butlerow, A. 180, 247 (1876); A. 189, 48 (1877).



IX



X



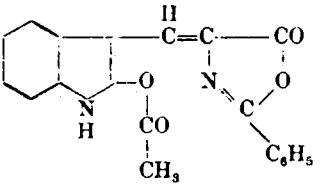
XI

Eine der Isatropasäure, einem Dimerisationsprodukt der Atropasäure analoge Formel, ist unwahrscheinlich, da bei der katalytischen Hydrierung nicht 6, sondern 7 Mol Wasserstoff aufgenommen werden. Es sind also neben einer Äthylenbindung die beiden Benzolkerne abgesättigt worden. In diesem Zusammenhang ist es vielleicht erwähnenswert, daß auch der benzoylierte Formylphenylessigester mit Platinoxyd in Alkohol bei gewöhnlicher Temperatur etwas mehr als 5 Mol Wasserstoff aufnimmt, daß also durch die Seitenkette der Benzolkern in eigenartiger Weise labilisiert und der Hydrierung durch katalytisch erregten Wasserstoff zugänglich gemacht wird.

III. Kondensationsreaktionen des Oxindolaldehyds und des Oxindolglyoxylesters.

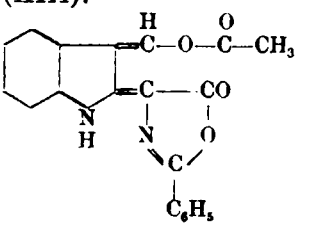
Schon früher hatten Gränacher[1]) und Hans Fischer[2]) versucht, von Oxindolaldehyd ausgehend, durch Kondensation von Verbindungen mit labilisierten Wasserstoffatomen eine längere Seitenkette in die 3-Stellung des Oxindols einzuführen. Versuche Gränachers zur Kondensation von Rhodamin mit Oxindolaldehyd mißglückten und es dürfte seine Annahme zutreffen, daß hierfür der ausgesprochene Enolcharakter des Aldehyds verantwortlich zu machen sei. Hans Fischer aber erhielt aus Aldehyd und Hippursäure ein „Azlacton", dem er mit Vorbehalt folgende Formulierung gab (XII):

[1]) Helv. VI, 467 (1923).
[2]) B. 56, 2370 (1923).

XII 

Die Azlactonsynthese mit dem 1-Methyloxindolaldehyd führte zu dem analogen, acetylierten N-Methylazlacton, woraus hervorgeht, daß in XII der Stickstoff nicht an der Reaktion beteiligt ist. Seine Vorsicht bei der Aufstellung dieser Formel gründet sich vor allem auf den negativen Ausgang der Spaltungsversuche, die zum Oxytryptophan hätten führen sollen; denn mit 10-proc. Natronlauge und mit Schwefelsäure in Alkohol erhielt er lediglich eine Abspaltung der Acetylgruppe. Mit Hydrazin unterblieb die übliche Aufspaltungsreaktion zum Hydrazid der am Stickstoff benzoylierten ungesättigten Aminosäure. Hydrazin reagierte unter Entacetylierung und unter Wasseraustritt. Die am hiesigen Institut unternommenen Versuche zur Aufspaltung des Azlaktons bestätigen in vollem Umfange die Ergebnisse von Hans Fischer[1]).

Unter dem Eindruck dieser negativen Spaltversuche schien eine neue Konstitutionsformel gerechtfertigt, welche die bisherigen Ergebnisse und Mißerfolge verständlich macht. Hiernach ist das Azlakton als ein Isatinderivat folgender Konstitution aufzufassen (XIII):

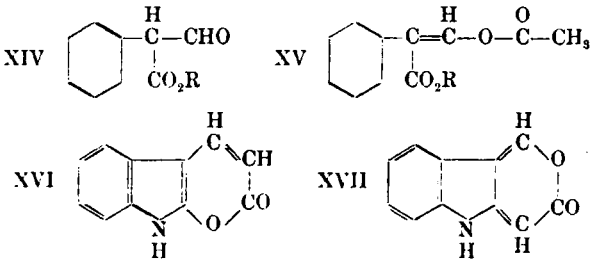
XIII 

Diese Formel erklärt erstens die Schwierigkeit der Hydrierung und Spaltung, zweitens die intensiv rote Farbe, drittens die leichte Entacetylierung unter Erhaltung des Grundgerüstes und viertens die Umsetzung mit Hydrazin, die

[1]) B. Witkop. Dissertation, Universität München 1940.

nach Entacetylierung zur Hydrazonbildung führt. Sicher steht auch in unmittelbarem Zusammenhang mit der Enolkonstitution, die durch sofortige Acetylierung stabilisiert wird, der Angriff der Hippursäure in der 2-Stellung des Oxindolaldehyds. Damit erhält die ganze Molekel die für Isatin typische Prägung. Freies Isatin reagiert mit Verbindungen, die labilisierten Wasserstoff enthalten am β-Carbonyl; α-Isatinderivate dagegen wie Isatinchlorid, 2-Isatinanil u. 2-O-Methylisatin reagieren in 2-Stellung[1]).

Als letzter und stärkster, wenn auch indirekter Beweis für die neue Konstitution des „Azlaktons" kann die Übertragung der Erlenmeyerschen Azlaktonsynthese auf den Formylphenylessigester (XIV) gelten, den man als Enol dem Oxindolaldehyd an die Seite stellen kann.



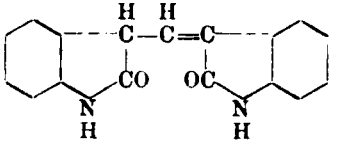
Die Vergleichssubstanz ist wie der Oxindolaldehyd zur Bildung stabiler Alkalisalze befähigt und zeigt ausgesprochene Enoleigenschaften. Somit ist auch bezüglich der Kondensationsfähigkeit der Aldehydgruppe in beiden Produkten übereinstimmendes Verhalten zu erwarten. Als alleiniges Reaktionsprodukt unter den Bedingungen der Azlaktonsynthese entstand aber nur die Acetylverbindung der Enolform des Formylphenylessigesters (XV). Es kann daher als sicher gelten, daß die Acetylgruppe im „Azlacton" an der enolisierten Aldehydgruppe sitzt und die Hippursäure mit der Carbonylgruppe in der α-Stellung reagierte.

Demzufolge ist das Umsetzungsprodukt aus Oxindolaldehyd und Essigsäureanhydrid unter den Bedingungen der

[1]) Friedländer, M. 29, 375 (1908); M. 30, 271, 871 (1909).

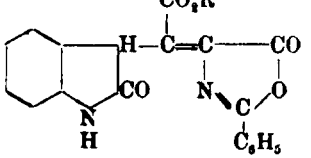
Perkinschen Reaktion nicht mehr als „Cumarin" aufzufassen (XVI)[1]), sondern nach (XVII) zu formulieren. Damit steht auch die kräftig rote Farbe in bestem Einklang.

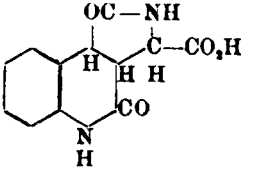
In einem einzigen Falle nur gelang die normale Aldehydkondensation. Mit Barbitursäure erhält man ein gelbes Kondensationsprodukt, das sich im Gegensatz zu XIII und XVII sehr leicht zu dem farblosen Dihydroprodukt hydrieren läßt. Wie die Untersuchung zeigte, erweist sich die Substanz nicht als Hypnotikum, und hat auch wegen der Stabilität des Barbitursäureringes gegen hydrolytische Agenzien keine synthetische Bedeutung. Alle Kondensationsversuche mit geeigneten Verbindungen, wie Malonester, Cyanessigester, Cyanacetamid und Nitromethan verliefen negativ. Der bei diesen Kondensationsreaktionen als Nebenprodukt auftretende Farbstoff konnte auf Grund seiner analytischen Zusammensetzung und seiner tiefroten Farbe als Isatinabkömmling XVIII erkannt werden.

XVIII 

Während der Oxindolaldehyd in anomaler Weise mit Hippursäure reagiert, führt die Reaktion mit *Oxindolglyoxylester* in guter Ausbeute zu einem normalen, gelb gefärbten Azlacton XIX.

Dieses läßt sich mit Zink und Eisessig in das zu erwartende Dihydroprodukt überführen. Bei dem Versuch der Entacetylierung mit konzentrierter Salzsäure geht es unter Ringöffnung und zweimaligem Ringschluß in eine tricyclische Monocarbonsäure folgender Konstitution über XX:

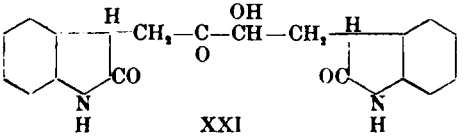
XIX 

XX 

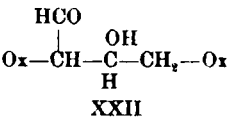
[1]) **H. Fischer, B. 56, 2370 (1923).**

Die gleiche Substanz erhält man auch durch Einwirkung von rauchender Jodwasserstoffsäure und weißem Phosphor auf das Azlacton. Die Konstitutionsformel von XX gründet sich auf die Analyse, das Fehlen von van Slyke-Stickstoff und der durch Verätherung und Titration ermittelten einbasischen Natur der Substanz.

Die sauren Spaltungsversuche, bei denen aus dem Azlacton Oxindolbrenztraubensäure oder Oxindolacetaldehyd zu erwarten waren, führten, ohne daß es möglich war, den als Zwischenprodukt sicher auftretenden Oxindolacetaldehyd zu fassen, zu einem Dimeren des Aldehyds, das durch Acyloin XXI oder Aldolkondensation XXII entstanden sein kann:



XXI



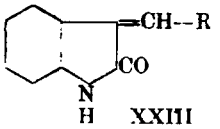
XXII

IV. Die Darstellung von 3-Alkyloxindolen.

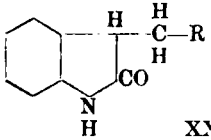
Die Unbrauchbarkeit von Oxindolaldehyd und Oxindolglyoxylester zum Aufbau von Seitenketten lenkte nun die Aufmerksamkeit wieder auf die beiden labilen Wasserstoffatome im Oxindol, die schon bei der Kondensation mit Estern sich als reaktionsfähig erwiesen hatten. Es war zu erwarten, daß bei Anwendung eines geeigneten Katalysators Oxindol mit aliphatischen Aldehyden reagieren würde, da Wahl[1]) schon früher eine entsprechende Reaktion mit Benzaldehyd gelungen war. Als Katalysator bewährte sich Trimethylamin, da diese Base im Gegensatz zu Pyridin, Piperidin usw. wohl die Umsetzung zwischen Aldehyd und Oxindol fördert, nicht dagegen die Selbstkondensation der Aldehyde.

Auf diesem Wege gelang die Umsetzung mit Acet-, Propion- und Butyraldehyd zu Oxindolmethylenderivaten von Isatinstruktur, die schwach gelb gefärbt sind (XXIII), und sich leicht und quantitativ durch katalytisch erregten Wasserstoff zu 3-Alkyloxindolen hydrieren lassen (XXIV).

[1]) C. **1909**, II, 832.



XXIII



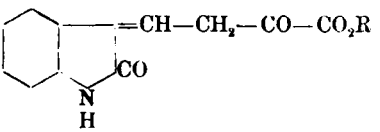
XXIV

$R = CH_3$, C_2H_5, C_3H_7

Die Stabilität des Oxindolrings in diesen Methylenderivaten ist an die Abwesenheit einer reaktiven Gruppe in der β-Stellung der Seitenkette geknüpft. So ist z. B. die Oxindolmethincarbonsäure von Schöller[1]) aus Isatin und Malonsäure als 2-Oxycinchoninsäure erkannt worden[2]). In anderem Zusammenhang soll an späterer Stelle nochmals der Übergang des Oxindolrings in das Chinolinringsystem diskutiert werden.

Auffallend ist, daß man bei der Kondensation von Oxindol mit Acetaldehyd Fraktionen von unscharfem Schmelzpunkt erhält, die jedoch die für Äthylenoxindol geforderte Zusammensetzung besitzen. Hieraus läßt sich durch Destillation und öfteres Umkrystallisieren ein Produkt isolieren, das bei 165° schmilzt. Diese Tatsache erklärt sich am zwanglosesten durch die Annahme von *cis*, *trans*-Isomerie.

Die Aldehydkondensationsprodukte nun, welche in der Nachbarschaft zur Kohlenstoffdoppelbindung reaktionsfähige Wasserstoffatome besitzen, ließen die Oxydation mit Selendioxyd zum Oxindolacetaldehyd erwarten. Es entstand wohl elementares Selen, aber die Isolierung eines definierten Produktes gelang nicht. Mit besserem Erfolg verlief die Kondensation mit Oxalester in Gegenwart von Kaliumäthylat, die zu einem Körper folgender Konstitution führte (XXV), der starke Enolreaktion gibt.

XXV 

Verseifung mit Eisessig–Salzsäure liefert die freie α-Ketosäure, die, nach Knoop bei Gegenwart von Ammoniak hydriert, zu einem amorphen Produkt mit positiver Ninhydrinreaktion

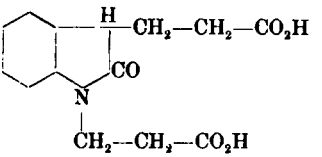
[1]) D. R. P. 431510, Kl. 12p.

[2]) Borsche, B. 69, 1376 (1935).

führt. Die Kondensationsprodukte konnten vorläufig noch nicht krystallisiert erhalten werden.

V. Reaktion des Oxindols mit Acrylester.

Als weitere Reaktion zur Einführung eines Substituenten in die 3-Stellung des Oxindols wurde die Umsetzung von Acrylsäureester mit Oxindol studiert. Vorländer[1]), Perkin[2]) und Meerwein[3]) hatten nämlich gefunden, daß sich labilisierte Wasserstoffatome, wie sie im Malonester oder Acetessigester vorliegen, an eine Kohlenstoffdoppelbindung anlagern, die durch eine benachbarte Carbonylgruppe aktiviert ist. Leider nimmt bei der Addition auch die 1-Stellung des Oxindols teil, wodurch die präparative Bedeutung dieser Umsetzung sehr vermindert wird. Die Analyse der freien Säure ergab, daß zwei Propionsäuren in das Molekül eingetreten waren (XXVI).

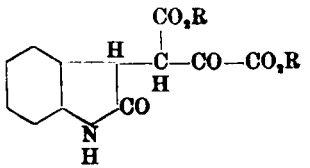
XXVI 

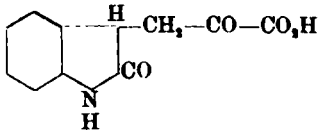
VI. Oxindolessigsäure als Ausgangsprodukt für Synthesen.

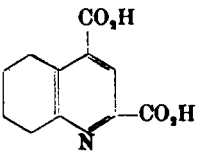
Die eben besprochenen Ergebnisse zeigen, inwieweit Oxindol, Oxindolaldehyd oder Oxindolglyoxylester zur Einführung oder Abwandlung der Seitenkette geeignet sind. Eine weitere Versuchsreihe bediente sich der Oxindolessigsäure oder ihres Esters als Ausgangsmaterial, die man aus dem Oxindolglyoxylester durch Reduktion nach Clemmensen leicht gewinnen kann. Nach der Methode der Oxalessigester-Darstellung sollte man von Oxindolessigester auf analogem Wege zum Oxindoloxalessigester (XXVII) und nach Verseifung und Dekarboxylierung zur Oxindolbrenztraubensäure gelangen (XXVIII). An Stelle des erwarteten Oxindolderivats wurde die 2,4-Chinolincarbonsäure gefunden (XXIX), deren Bildungs-

[1]) A. **341**, 59 (1905); A. **294**, 317 (1897).
[2]) Soc. **85**, 129 (1904). [3]) B. **53**, 1829 (1920).

mechanismus in vollkommener Analogie zur Atophansynthese aus Isatin und Acetophenon steht.

XXVII 

XXVIII 

XXIX 

Wie bei der vorher schon erwähnten Oxindolmethincarbonsäure und dem Abbau von Tryptophan zur Kynurensäure im Hund oder Kaninchen, war das Oxindolderivat durch Öffnung des Oxindolrings und erneutem Ringschluß mit der reaktionsfähigen β-Stellung der Seitenkette in ein Chinolinderivat überführt worden.

Die Versuche, Oxindolbrenztraubensäure (XXVIII) durch Umsetzung des Chlorids der Oxindolessigsäure mit Silbercyanid zu erhalten, verliefen negativ. Desgleichen die Versuche, das Säurechlorid nach Rosenmund zum Aldehyd zu hydrieren.

Normal verlief die Anlagerung von Ammoniak zum Säureamid, das sich allerdings in so schlechter Ausbeute zum Nitril dehydratisieren ließ, daß die Hydrierung zum Oxytryptamin nicht durchgeführt werden konnte.

Wie schon oben gezeigt, überragt der Oxindolglyoxylester an Stabilität und Reaktionsfähigkeit alle Kondensationsprodukte aus Oxindol und Ester, da er durch Verseifung leicht in die Oxindolglyoxylsäure übergeht, die Gränacher auf anderem Wege schon erhalten hatte[1]). Weiterhin läßt er sich im Gegensatz zu allen andern Kondensationsprodukten katalytisch zum Oxindolglykolester hydrieren.

Der deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich bestens für die Gewährung eines Stipendiums.

[1]) Helv. VI, 467 (1923).

Beschreibung der Versuche.

3-Acyloxindole.

Formel I und II.

Im wesentlichen bewährten sich auch beim nichtsubstituierten Oxindol die Angaben, die Julian und Pickl bei der Kondensation von 1-Methyloxindol mit Estern als günstig beschreiben.

3-Acetyloxindol.

Zu einer Lösung von 0,67 g Na (1,3 Mol) in 18 g Alkohol werden 3 g Oxindol (1 Mol) und 2,4 g Essigester (1,2 Mol) zugegeben und solange unter Rückfluß erhitzt, bis sich der Niederschlag nicht mehr vermehrt. Dieser wird abfiltriert, in Wasser aufgenommen und mit 2 n-H_2SO_4 das Keton abgeschieden. Nach dem Umkrystallisieren aus Äthanol erhält man ein in schönen Stäbchen krystallisierendes Produkt, das bei 196° sintert und bei 205° schmilzt. Seine Enolreaktion ist violett. Ausbeute 0,96 g.

Das Hydrazon sintert bei 223° und schmilzt bei 226°.

3,833 mg Subst.: 9,686 mg CO_2, 1,800 mg H_2O.

$C_{10}H_9O_2N$ (175) Ber. C 68,5 H 5,14 Gef. C 68,92 H 5,25.

3-Oxindolglyoxylester.

15 g Oxindol und 19,5 g Oxalester werden in einer Lösung von 3,35 g Na in 90 g Alkohol unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung färbt sich sofort gelb und scheidet schnell einen hellgelben Niederschlag ab, den man nach Beendigung der Reaktion in Wasser löst. Bei Zugabe von verdünnter Schwefelsäure fällt sofort ein prächtig krystallisiertes gelbes Produkt aus, das nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 185° sintert und bei 187° schmilzt. Enolreaktion blaugrün. Ausbeute: 25 g.

4,303 mg Subst.: 9,805 mg CO_2, 1,891 mg H_2O.

$C_{12}H_{11}O_4N$ (233) Ber. C 61,8 H 4,72 Gef. C 62,14 H 4,91.

3-Oxindolglyoxylsäure.

1 g Ester geht in 10 ccm Eisessig und 2,5 ccm konz. HCl auf dem Wasserbad langsam in Lösung. Nach einiger Zeit scheiden sich feine

Kryställchen ab (0,8 g), die bei 265° unter Aufschäumen schmelzen und mit der von Gränacher auf anderem Wege dargestellten Säure identisch sind.

3-α-Methoxyacetyloxindol.

Beim Zusammengeben von Methoxyessigester und Oxindol in Äthylat erstarrt die Lösung sofort zu einem Krystallbrei. Dieser wird nach 1 stündigem Stehen in Wasser gelöst und mit verdünnter Schwefelsäure das Keton gefällt. Zur Analyse wurde aus Alkohol–Wasser und zuletzt aus wenig abs. Alkohol umkrystallisiert.

Die Substanz sintert dann bei 126° und schmilzt bei 129°. Der Mischschmelzpunkt mit Oxindol liegt bei 90°.

3,600 mg Subst.: 8,592 mg CO_2, 1,777 mg H_2O.

$C_{11}H_{11}O_3N$ (205) Ber. C 64,4 H 5,36 Gef. C 65,09 H 5,52.

Acetylderivat. 3 Millimol Keton wurden mit 3 Millimol Acetanhydrid 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen und Verreiben mit Äther setzt Krystallisation ein. Nach Destillation im Hochv. liegt der Schmelzpunkt bei 148°.

4,163 mg Subst.: 9,611 mg CO_2, 1,957 mg H_2O.

$C_{13}H_{13}O_4N$ (247) Ber. C 63,10 H 5,26 Gef. C 62,96 H 5,25.

3-α-Oxyacetyloxindol.

Beim Eingießen des Glykolsäureesters in die Natriumäthylatlösung fällt ein Niederschlag aus, der in der Hitze wieder in Lösung geht. Die Kondensation mit Oxindol verläuft langsam; denn erst nach längerem Kochen scheidet sich die Natriumverbindung des Enols ab. Das Reaktionsprodukt wird mit Wasser in Lösung gebracht, der Alkohol abgedampft und mit verdünnter Schwefelsäure das Keton flockig zur Abscheidung gebracht. Das Keton schmilzt, aus viel Wasser umkrystallisiert, bei 140°, Sintern ab 135°.

3,723 mg Subst.: 8,643 mg CO_2, 1,580 mg H_2O.

$C_{10}H_9O_3N$ (191) Ber. C 62,8 H 4,71 Gef. C 63,32 H 4,75.

Die Hydrierung verläuft nicht einheitlich. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff konnten noch beträchtliche Mengen Ausgangsmaterial isoliert werden Das Diol ist also auf diesem Wege nicht zugänglich.

Kondensation von Oxindol mit Malonester.

Eine Lösung von 1,34 g Na in 36 g absolutem Alkohol wird mit 3 g Oxindol und 4,3 g Malonester unter Rückfluß gekocht. Ungeachtet eines geringen Niederschlags von Na-Salz, der hierbei ausfällt, wird mit Wasser verdünnt und mit verdünnter

Salzsäure angesäuert, wobei 0,28 g eines Produktes (A) ausfallen, das positive Enolreaktion gibt. Das Filtrat gibt sie ebenfalls und wird deshalb i. V. eingeengt, wobei man ein Gemisch von viel Oxindol mit dem Enolkörper erhält. Zur Entfernung von Oxindol wird die alkalische Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt. Aus der wäßrigen Lösung scheidet sich nach dem Ansäuern ein Öl ab, das nach 2 Tagen durchkristallisiert ist. 0,4 g Produkt (B).

Das Rohprodukt schmilzt bei 200° und ist in Äther und Methanol schwer löslich. Nach Extraktion mit Äther und Methanol aus der Hülse schmilzt der Hülsenrückstand bei 260°. (Zers.). Die Analyse ergab Werte, die für das *Diketon* sprechen.

3,654 mg Subst.: 9,137 mg CO_2, 1,405 mg H_2O. — 4,065 mg Subst.: 0,306 ccm N_2 (26°, 716 mm).

$C_{19}H_{14}O_4N_2$ (334)	Ber.	C 68,2	H 4,19	N 8,38
	Gef.	„ 68,20	„ 4,30	„ 8,10.

Enolkörper B ist in Alkohol und Aceton leicht löslich. Aus Äther–Petroläther umkrystallisiert, liegt der Schmelzpunkt bei 134° (Zers.).

Die Analysenwerte und auch das Verhalten am Schmelzpunkt berechtigen zu dem Schluß, daß bei der Aufarbeitung Verseifung eingetreten ist und daß in der Substanz B ein Gemisch aus Keton und -Ketosäure vorliegt.

3,280 mg Subst.: 7,830 mg CO_2, 1,436 mg H_2O.

$C_{11}H_9O_4N$ (219)	Ber.	C 60,25	H 4,11
$C_{10}H_9O_2N$ (175)	„	„ 68,5	„ 5,14
	Gef.	„ 65,11	„ 4,89.

Kondensation mit Cyanessigester.

Bei dieser Kondensation hat sich die Anwendung von 2 Mol. Na und lange Kochdauer bewährt. Nach 6 Stunden vermehrt sich der Niederschlag an Na-Salz nicht mehr. Zur Entfernung noch nicht umgesetzten Oxindols wird die alkalische Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt, hierauf angesäuert und der Alkohol i. V. abgedampft. Das sich abscheidende Produkt — 1,7 g aus 3 g Oxindol — schmilzt nach der Extraktion aus der Hülse bei 185°.

Zur Analyse wurde zweimal aus absoluten Äthanol umkrystallisiert. Dunkelgrüne Enolreaktion.

3,478 mg Subst.: 8,434 mg CO_2, 1,255 mg H_2O.

$C_{11}H_8O_2N_2$ (200) Ber. C 66,0 H 4,0 Gef. C 66,14 H 4,03.

Dem Versuch, in einer Lösung von Na-Alkoholat durch Einleiten von Methylnitrit die Isonitrosogruppe in das Ketonitril einzuführen, war kein Erfolg beschieden.

Die Kondensation verlief mit folgenden Estern negativ: Phthalimidomalonester, Isonitrosomalonester, Isonitrosocyanessigester und Weinsäurediäthylester.

Versuche zur Darstellung von 3-Oxindolcarbinol.

1. *Nach Meerwein.* 8 g Oxindolaldehyd wurden in 105 ccm absol. Alkohol mit 12,2 g Aluminiumäthylat 24 Stunden unter Stickstoff auf 135° erhitzt. Die Lösung färbt sich hierbei tiefrot und ergibt nach dem Versetzen mit 2 n-H_2SO_4 ein ziegelrotes Pulver, welches Aluminium sehr fest gebunden enthält. Erst nach längerem Erwärmen mit 10 Proc. Schwefelsäure auf dem Wasserbad scheidet sich in Flocken ein krystallinischer Niederschlag ab.

Die Substanz schmilzt nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Alkohol–Wasser bei 224° und gibt keine Enolreaktion.

Die Analysenergebnisse stimmen noch am besten auf die Formel $C_{18}H_{14}O_3N_2$.

3,909 mg Subst.: 9,989 mg CO_2, 1,657 mg H_2O. — 3,830 mg Subst.: 0,343 ccm N_2 (23°, 717 mm).

$C_{18}H_{14}O_3N_2$ (306)	Ber.	C 70,4	H 4,56	N 9,15
	Gef.	„ 69,69	„ 4,74	„ 9,74.

Reduktionsversuche mit Aluminiumisopropylat führten ebenfalls nicht zum gewünschten Ergebnis.

Hydrierungsversuche am Oxindolaldehyd.

Der freie Oxindolaldehyd nimmt in absolutem Alkohol oder Eisessig als Lösungsmittel mit PtO_2 als Katalysator nur zögernd etwa ein halbes Mol Wasserstoff auf.

In auffallendem Widerspruch zu diesem trägen Verhalten des Oxindolaldehyds absorbiert sein Benzoylderivat innerhalb weniger Minuten 2,3 Mol Wasserstoff.

0,3 g Benzoylaldehyd nehmen in 12 ccm Eisessig gelöst in Gegenwart von 0,1 g Platinoxyd sehr schnell 59 ccm (red.) Wasserstoff auf. Der Eisessig wird abdestilliert, das zurückbleibende gelbgrüne Öl in Äther aufgenommen und mit Natriumbicarbonat ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand krystallisiert nach Destillation i. Hochv. aus Äther–Petroläther und schmilzt

bei 123—124°. Der Mischschmelzpunkt mit Oxindol liegt bei 90°. Es liegt *3-Methyloxindol* vor.

Beim Ansäuern der Natriumcarbonatlösung scheidet sich Benzoesäure ab, die durch Mischschmelzpunkt identifiziert wurde.

4,164 mg Subst.: 11,272 mg CO_2, 2,231 mg H_2O.

C_9H_9ON (147) Ber. C 73,5 H 6,13 Gef. C 73,83 H 5,99.

Alle Versuche, durch Abstoppen der Hydrierung nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff zum Carbinol zu gelangen, waren erfolglos. Es wurde immer eine beträchtliche Menge noch nicht umgesetzten Ausgangsmaterials isoliert. Anwendung von Platinoxyd, wie Palladium auf $BaSO_4$, sowie Änderung des Lösungsmittels, führten zu dem gleichen negativen Ergebnis.

Enoläther des Oxindolaldehyds (Verbindung VI).

1,8 g Aldehyd werden — in Methanol gelöst — so lange mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt, bis die Stickstoffentwicklung aufgehört hat und die Enolreaktion verschwunden ist.

Der Äther wird abgedampft und die methylalkoholische Lösung ziemlich stark eingeengt. Beim Erkalten erstarrt die Lösung zu einem Krystallbrei, der abgesaugt mit Äther nachgewaschen wird. Man erhält so 1 g schwachgelb gefärbter Kriställchen, die zur weiteren Reinigung i. Hochv. destilliert werden, und dann bei 175° sintern und bei 189° schmelzen.

3,623 mg Subst.: 9,095 mg CO_2, 1,635 mg H_2O.

$C_{10}H_9O_2N$ (175) Ber. C 68,6 H 5,14 Gef. C 68,46 H 5,04.

Der Enoläther wurde sowohl in Alkohol als in Eisessig sehr schnell durch katalytisch erregten Wasserstoff entfärbt. Nach Aufnahme von ungefähr 1,7 Mol Wasserstoff wurde die Aufnahme träge. Die Aufarbeitung führte zu keinem definierten Produkt, auch dann nicht, wenn nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff die Hydrierung unterbrochen wurde.

Versuche zur Darstellung von 3-Oxindolcarbinol aus Oxindolessigsäure (Verbindung IX, X oder XI).

1. *Aus dem Silbersalz mit Jod.* 0,88 g Silbersalz, dessen Silbergehalt titrimetrisch kontrolliert wurde, entbindet nach Zusatz von 0,37 g Jod (1 Äquivalent) in Benzol 50% der berechneten Menge Kohlensäure. Durch Auskochen des Rück-

standes mit Alkohol und Behandlung des Alkoholrückstandes mit Natriumbicarbonat erhält man eine in Alkali schwerlösliche Substanz. Sie wird mit Äther von Schmieren befreit und aus Aceton umkrystallisiert. Schmelzp. 195°.

2. *Mit Stickstoffwasserstoffsäure.* 0,95 g Oxindolessigsäure und 0,8 g Natriumacid werden mit 4 ccm konz. Schwefelsäure gut verrührt, mit 5 ccm Chloroform überschichtet und einige Stunden bei 45—50° gehalten. Es setzt unter Braunfärbung der Lösung eine lebhafte Entwicklung von Kohlensäure und Stickstoff ein. Nach einigen Stunden wird die Lösung mit Eis versetzt, wobei ein graubrauner Niederschlag ausfällt, der nach öfterem Umkrystallisieren als noch nicht umgesetzte Oxindolessigsäure identifiziert werden konnte. Das Filtrat wird alkalisch gemacht und erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Das nach dem Abdampfen des Chloroforms zurückbleibende Produkt schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Aceton bei 195°. Es gibt mit dem vorher gewonnenen Produkt keine Depression. Ausbeute 0,2 g.

3,409 mg Subst.: 9,295 mg CO_2, 1,425 mg H_2O. — 3,700 mg Subst.: 0,316 ccm N_2 (23°, 719 mm). — 0,244 mg Subst. in 2,600 mg Campher $\Delta t = 15{,}8°$.

$C_{16}H_{14}O_2N_2$ (290)	Ber.	C 74,5	H 4,8	N 9,6	Molg. 290
	Gef.	„ 74,36	„ 4,67	„ 9,31	„ 222.

Katalytische Hydrierung.

0,117 g Äthylenderivat nehmen in Alkohol mit Platinoxyd hydriert 6,5 Mol Wasserstoff auf. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äther sintert die Substanz bei 95° und schmilzt bei 100°.

4,106 mg Subst.: 10,717 mg CO_2, 3,345 mg H_2O. — 3,900 mg Subst.: 0,338 ccm N_2 (26°, 723 mm). — 0,224 mg Subst. in 2,440 mg Campher; $\Delta t = 16{,}2°$, Molgew. 212.

$C_{18}H_{28}O_2N_2$ (304)	Ber.	C 71,05	H 9,2	N 9,21
	Gef.	„ 71,18	„ 9,11	„ 9,41.

Kondensationsversuche am Oxindolaldehyd.

Mit Barbitursäure. 4 g Aldehyd und 3,6 g Barbitursäure werden in 55 ccm Eisessig erhitzt. Kurze Zeit nach erfolgter

Lösung fällt unter starkem Stoßen ein Niederschlag aus, der sich bei längerem Kochen noch vermehrt.

Das anfallende Produkt ist in Wasser, Alkohol, Chloroform und Eisessig schwerlöslich und kann, wenn auch schlecht, aus Pyridin umkrystallisiert werden. Sein Schmelzpunkt liegt oberhalb 300°.

3,965 mg Subst.: 8,421 mg CO_2, 1,233 mg H_2O.

$C_{13}H_9O_4N_3$ (271) Ber. C 57,5 H 3,32 Gef. C 57,92 H 3,47.

Hydrierung: Die Aufnahme von 1,5 Mol H_2 erfolgt mit Platinoxyd in Eisessig ziemlich schnell und unter Entfärbung der Lösung. Der Eisessig wird abgedampft und der krystallisierte Rückstand mit Methanol gewaschen. Die farblose Substanz schmilzt scharf bei 206°.

4,300 mg Subst.: 8,898 mg CO_2, 1,542 mg H_2O. — 3,675 mg Subst.: 0,500 ccm N_2 (22°, 724 mm).

$C_{13}H_{11}O_4N_3$ (273)	Ber.	C 57,1	H 4,02	N 15,4
	Gef.	,, 56,43	,, 4,01	,, 15,0.

Malonester ohne Lösungsmittel, in Alkohol und in Eisessig mit Piperidin als Katalysator, reagiert mit dem Aldehyd nicht. Desgleichen verläuft die Kondensation mit Malonsäure nach Döbner negativ. Bei Anwendung von Eisessig und Natriumacetat wurde allerdings eine Reaktion vorgetäuscht.

Kocht man nämlich 1 g Aldehyd mit 0,6 g Natriumacetat und 1 g Malonester in 4 ccm Eisessig, so färbt sich die Lösung nach kurzem Kochen rot und nach $^1/_2$ Stunde scheidet sich ein rotes krystallisiertes Produkt ab. Nach 2 Stunden läßt man erkalten, saugt ab, wäscht zur Entfernung des Natriumacetats mit Wasser und krystallisiert aus siedendem Eisessig um. Der Zersetzungspunkt des Isatinabkömmlings XVIII liegt bei 282°.

3,653 mg Subst.: 9,916 mg CO_2, 1,491 mg H_2O. — 3,700 mg Subst.: 0,345 ccm N_2 (24°, 720 mm).

$C_{17}H_{12}O_2N_2$ (276)	Ber.	C 73,8	H 4,35	N 10,15
	Gef.	,, 74,03	,, 4,56	,, 10,15.

Der Farbstoff nimmt unter Entfärbung 1 Mol Wasserstoff auf. Das gleiche Reaktionsprodukt erhält man, wenn man 0,8 g Aldehyd, 0,65 g Oxindol mit 0,5 g Natriumacetat in 3 ccm Eisessig erhitzt.

Cyanessigester und Cyanacetamid reagieren unter den gleichen Bedingungen auch nur unter Bildung roter Farbstoffe.

Enolacetat von Formylphenylessigester.
Verbindung XV.

2,7 g frischer, über das Kupfersalz und durch Rektifikation gereinigter Formylphenylessigester wurde mit 1,69 g Hippursäure, 1,1 g Natriumacetat und 7 g Essigsäureanhydrid $1^1/_4$ Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Hierauf wurde die goldgelbe Schmelze in Wasser gegossen, das ausfallende Öl in Äther aufgenommen, getrocknet und i. V. destilliert.

Bei 170° geht konstant ein Öl über. Bei weiterer Temperatursteigerung folgt bei 200° ein zähes Öl, das bei längerem Stehen durchkrystallisiert. Nach Entfernung des Öls und Umkrystallisieren aus Petroläther erhält man schöne Prismen, die bei 89° schmelzen. Auf eine weitere Untersuchung dieses Produktes wurde verzichtet. Das bei 170° destillierende Öl wurde rektifiziert und ging bei 12 mm konstant bei 165° über.

4,303 mg Subst.: 10,482 mg CO_2, 2,291 mg H_2O.

$C_{13}H_{14}O_4$ (234) Ber. C 66,6 H 5,98 Gef. C 66,44 H 5,96.

Oxindol selbst reagiert mit Hippursäure unter den oben angegebenen Bedingungen nicht. Es konnte nur Acetyloxindol isoliert werden. Die 2-Stellung wird also durch die Formylgruppe aktiviert.

Azlacton aus Oxindol-3-glyoxylester (Verbindung XIX).

Während Oxindolglyoxylester mit Hydantoin in Gegenwart von Na-Ac. und Essigsäureanhydrid neben einem dunkeln Öl nur N-Acetyloxindol als definiertes Reaktionsprodukt liefert, verläuft die Reaktion mit Hippursäure glatt unter Azlactonbildung.

23,3 g Oxindolglyoxylester, 18 g Hippursäure, 8 g Natriumacetat werden in 50 g Essigsäureanhydrid auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, bis die klare Schmelze nach ungefähr 10 Minuten erstarrt. Der Krystallbrei wird mit Wasser verrieben, abfiltriert und durch Waschen mit Alkohol von einem anhaftenden Öl befreit.

Der hellgelbe, krystallisierte Rückstand ist in Methanol und Äthanol schwer löslich, etwas besser in Amylalkohol, Eisessig, Dioxan und Chloroform. Zur Analyse wurde aus Eisessig umkrystallisiert. Schmelzp. 208°. Ausbeute: 17 g.

Das Analysenergebnis war nicht sehr befriedigend (Analysen I), aber durch Zufall gelang die Darstellung eines einwandfreien Produktes: Beim Versuch, die Estergruppe des

Azlactons durch Schütteln mit 2 Mol $^n/_{10}$-Lauge zu verseifen, erhält man eine tiefrot gefärbte Lösung, aus der man mit 2 n-H_2SO_4 ein rotes Pulver ausfällen kann. Aus Eisessig umkrystallisiert, schmilzt die Substanz bei 236° und gibt gute, auf das Azlacton stimmende Werte (Analyse II). Diese Methode der Reinigung ist allerdings sehr verlustreich.

I. 3,954 mg Subst.: 9,608 mg CO_2, 1,477 mg H_2O. — 4,369 mg Subst.: 0,275 ccm N_2 (22°, 712 mm). — II. 3,800 mg Subst.: 9,315 mg CO_2, 1,372 mg H_2O.

$C_{21}H_{16}O_5N_2$ (376)	Ber.	C 67,0	H 4,25	N 7,45
	Gef. I.	„ 66,27	„ 4,17	„ 6,82
	„ II.	„ 66,85	„ 4,04.	

Die freie 3-Oxindolglyoxylsäure spaltet unter den Bedingungen der Erlenmeyerschen Reaktion CO_2 ab. Aus der dunkelrotbraunen Lösung ließ sich kein krystallisiertes Produkt isolieren.

Reduktion. 2 g Azlacton werden mit 2 g Zink in 20 ccm Eisessig so lange gekocht, bis die Lösung nur noch schwach gelb gefärbt ist. Nach dem Abdestillieren des Eisessigs wird der zurückbleibende Lack mit Wasser verrieben und das trockene Rohprodukt gerade in der nötigen Menge Eisessig in der Hitze gelöst. Beim Stehen scheiden sich Krystalle ab, die bei 192° sintern und bei 198° schmelzen.

3,795 mg Subst.: 9,300 mg CO_2, 1,634 mg H_2O.

$C_{21}H_{18}O_5N_2$ (378) Ber. C 66,7 H 4,76 Gef. C 66,83 H 4,81.

Spaltung des Azlactons (Verbindung XXI oder XXII).

Bei allen Spaltungen in Eisessig als Lösungsmittel wurde je nach der Menge der zugesetzten Mineralsäure 1,2—1,6 Mol CO_2 entbunden.

a) *In Eisessig mit verdünnter Schwefelsäure.* 1 g aus Eisessig umkrystallisiertes Azlacton wird in einer Lösung aus 5 ccm Eisessig und 5 ccm 2 n-Schwefelsäure unter Durchleiten von Stickstoff 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird von ungelöstem Azlacton (Schmelzp. 225—230°) abfiltriert.

Das Filtrat scheidet nach Zusatz von Wasser ein klebriges Produkt ab (400 mg), das nach dem Trocknen wiederholt mit Äther ausgekocht wird. Beim Einengen der Ätherlösung er-

scheinen Krystalle, die nach dem Umkrystallisieren aus Essigester-Äther bei 175° schmelzen. Ausbeute: 70 mg = 15%.

b) *In Eisessig mit konzentrierter Salzsäure.*

2 g Azlacton werden in 10 ccm Eisessig und 2 ccm konz. HCl $^1/_2$ Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Die Aufarbeitung lieferte nach Extraktion des trockenen Produktes aus der Hülse 250 mg einer Substanz, die bei 168° schmilzt (27 Proc.).

c) *In Dioxan mit verdünnter Schwefelsäure.*

1 g Azlacton spaltet in 10 ccm Dioxan und 5 ccm 2 n-Schwefelsäure nach längerem Kochen 1 Mol CO_2 ab. Die Ausbeute an Produkt vom Schmelzp. 175° betrug 20 Proc.

d) *In der Zinkchloridschmelze.*

0,5 g Azlacton und 3 g Zinkchlorid spalten im Intervall von 120 bis 150° 1,4 Mol CO_2 ab.

Die Aufarbeitung ergab zu 27 Proc. das Produkt vom Schmelzp. 175°.

3,644 mg Subst.: 9,182 mg CO_2, 1,630 mg H_2O. — 4,411 mg Subst.: 0,323 ccm N_2 (23°, 722 mm).

$C_{20}H_{18}O_4N_2$ (350)	Ber.	C 68,6	H 5,14	N 8,0
	Gef.	,, 68,72	,, 5,00	,, 8,02.

0,208 mg Subst. in 2,315 mg Campher. $\Delta t = 9°$, $M = 374$.

(Verbindung XX).

1,6 g Azlacton werden in 15 ccm Eisessig mit 5 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure in Gegenwart von weißem Phosphor unter Rückfluß erhitzt. Schon nach $^1/_4$ Stunde ist die Lösung nur noch gelb gefärbt. Hierbei wurden nur 0,4 Mol CO_2 abgespalten. Das nach dem Abdestillieren zurückbleibende ölige Produkt wird in Wasser aufgenommen und abfiltriert. Bei längerem Stehen scheiden sich schöne Prismen ab, die bei 293° (Zers.) schmelzen. Beim Einengen der Mutterlauge erhält man noch eine geringe Menge des gleichen Produktes.

8,605 mg Subst. nahmen bei 130° i. V. 0,593 mg ab. Für $1H_2O$:

Ber. 6,82 Gef. 6,89.

3,574 mg getr. Subst.: 7,625 mg CO_2, 1,297 mg H_2O. — 3,895 mg ungetr. Subst.: 0,382 ccm N_2 (23°, 722 mm).

$C_{12}H_{10}O_4N_2$ (246) · $1H_2O$ (264)	Ber.	C 58,50	H 4,06	N 10,6
	Gef.	,, 58,19	,, 4,06	,, 10,74.

Die Verbindung enthält keinen van Slyke-Stickstoff.

Titration nach Willstätter:

14,2 mg ungetr. Subst. verbrauchen 5,61 ccm $^n/_{100}$-KOH entspr. 1,05 Äquiv.
9,1 „ „ „ „ 3,47 ccm $^n/_{100}$- „ „ 1,01 „

Methylester. 0,043 g der Säure werden in Methanol mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Wenn die Stickstoffentwicklung aufgehört hat, wird von dem Pulver abfiltriert. Das neutralreagierende Reaktionsprodukt hat keinen definierten Schmelzpunkt, sondern sintert zwischen 280—290° zusammen.

3,860 mg Subst.: 8,497 mg CO_2, 1,623 mg H_2O.

$C_{13}H_{12}O_4N_2$ (260) Ber. C 59,98 H 4,61 Gef. C 60,03 H 4,70.

Umsetzung des Oxindols mit aliphatischen Aldehyden (Verbindungen XXIII und XXIV).

Äthyliden-oxindol. 5 g Oxindol werden im Bombenrohr mit 5 g wasserfreiem Natriumsulfat, 4 ccm frisch destilliertem Acetaldehyd und 2 ccm 10-proc. ätherischer Trimethylaminlösung 4—5 Stunden auf 100° erhitzt. Mit Äther trennt man das gelbe Kondensationsprodukt vom anorganischen Rückstand ab. Beim längeren Stehen und langsamen Verdunsten des Äthers erhält man ungefähr 3,5 g krystallisiertes Rohprodukt. Die Mutterlauge wird eingeengt und der Rückstand im Hochv. destilliert. Bei 135—140° geht ein hellgelbes Öl über, das bald erstarrt, und dann unscharf bei etwa 100° schmilzt. Die vereinigten Rohprodukte werden nochmals im Hochv. destilliert, wobei der Schmelzpunkt auf 125° ansteigt und die Ausbeute auf 2,7 g abfällt. Nach dem Umkrystallisieren aus Äther schmilzt die Substanz bei 140° (Analyse I).

Nach Adsorption der ätherischen Lösung an Aluminiumoxyd und Umkrystallisieren aus Benzol liegt der Schmelzpunkt bei 165° (Analyse II).

I. 3,703 mg Subst.: 10,285 mg CO_2, 1,939 mg H_2O. — 3,385 mg Subst.: 0,282 ccm N_2 (24°, 714 mm). — II. 3,714 mg Subst.: 10,220 mg CO_2, 1,945 mg H_2O. — 3,485 mg Subst.: 0,280 ccm N_2 (23°, 720 mm).

$C_{10}H_9ON$ (159)	Ber.	C 75,5	H 5,65	N 8,81
	Gef. I.	„ 75,75	„ 5,85	„ 8,99
	„ II.	„ 75,05	„ 5,85	„ 8,77.

Katalytische Hydrierung. Das bei 147° schmelzende Kondensationsprodukt nimmt in Alkohol ziemlich rasch 1 Mol Wasserstoff auf. Nach dem Abdampfen des Alkohols erstarrt das zurückbleibende Öl (*3-Äthyl-oxindol*) und schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Äther bei 104°. Ausbeute quantitativ.

3,978 mg Subst.: 10,891 mg CO_2, 2,408 mg H_2O.

$C_{10}H_{11}ON$ (161) Ber. C 74,5 H 6,83 Gef. C 74,67 H 6,77.

Kondensation mit Oxalester. Verbindung XXV. 0,6 g Kalium werden mit 4 ccm Äther übergossen und mit 2,6 ccm absol. Äthanol in Lösung gebracht. Unter Kühlung wird mit 1,1 g Oxalester in 1 ccm Äther versetzt und nach 10 Minuten 0,8 g des bei 142° schmelzenden Kondensationsproduktes zugegeben und mit 2 ccm Äther nachgespült. Die Lösung färbt sich sehr schnell tiefrot und nach ungefähr 8 Tagen hat sich ein roter Niederschlag abgeschieden.

Die filtrierte wäßrige Lösung wurde zur Entfernung nicht umgesetzten Ausgangsmaterials 3-mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Beim Ansäuern scheidet sich ein voluminöser, schlecht filtrierbarer Niederschlag ab, der nach dem Auswaschen und Trocknen 0,83 g wiegt. Mit $FeCl_3$ rotbraune Enolreaktion.

Zur Verseifung wurden 0,26 g Rohester in 5 ccm Eisessig und 1 ccm konz. Salzsäure 4 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Das sich in der Kälte abscheidende Produkt war nicht krystallisiert.

4,161 mg Subst.: 0,235 ccm N_2 (24°, 724 mm).

$C_{12}H_9O_4N$ (232) Ber. N 6,03 Gef. N 6,18.

Hydrierung nach Knoop. In 2 n-wäßrigem Ammoniak nahm die Oxindolmethinbrenztraubensäure in Gegenwart von Palladium ziemlich rasch 2 Mol Wasserstoff auf. Die gelbe Lösung hinterläßt nach dem Eindampfen einen Lack, der schwach sauer reagiert. Mit Silberacetat erhält man weiße Fällungen, die nach Zerlegung mit Schwefelwasserstoff leider nicht zu krystallisierten Produkten führen. Mit Ninhydrin eine positive Reaktion.

Kondensation mit Propionaldehyd.

2 g Oxindol werden mit 8 ccm Propionaldehyd und 1 ccm 10-proc. ätherischer Trimethylaminlösung im Rohr 10 Stunden auf 100° erhitzt. Beim Destillieren im Hochv. geht zwischen 60—70° ein farbloses Öl über, das anscheinend die Krystallisation aus Äther verhindert hatte; denn die bei 150—155°/0,02 mm übergehende Fraktion krystallisiert sofort.

Aus Aceton-Äther 2-mal umkrystallisiert, liegt der Schmelzpunkt bei 143° (Sintern ab 130°).

4,009 mg Subst.: 11,176 mg CO_2, 2,263 mg H_2O.

$C_{11}H_{11}ON$ (173) Ber C 76,3 H 6,35 Gef. C 76,03 H 6,31.

Kondensation mit Butyraldehyd.

1 g Oxindol färbt sich mit 4 ccm Butyraldehyd und ätherischer Trimethylaminlösung auf 100° erhitzt nach 24 Stunden gelb. Nach Entfernung des Aldehyds im Exsiccator krystallisierte das Öl durch. Nach dem Umkrystallisieren aus Aceton–Äther sintert die Substanz bei 130° und schmilzt bei 134°.

4,156 mg Subst.: 11,748 mg CO_2, 2,573 mg H_2O.

$C_{12}H_{13}ON$ (187) Ber. C 77,1 H 6,95 Gef. C 77,06 H 6,92.

Katalytische Hydrierung. Innerhalb 15 Minuten nimmt die Substanz in Alkohol gelöst unter Entfärbung 1 Mol Wasserstoff auf. Der Alkohol wird abdestilliert und das zurückbleibende Öl im Hochv. destilliert.

Zwischen 115 und 120° geht ein farbloses Öl über.

4,357 mg Subst.: 12,090 mg CO_2, 3,273 mg H_2O.

$C_{12}H_{15}ON$ (189) Ber. C 76,2 H 7,94 Gef. C 75,68 H 8,40.

Kondensation von Oxindol mit Acrylester (Verbindung XXVI).

Zu 10 ccm absoluten Alkohol, in welchem 0,23 g Natrium gelöst waren, werden nach Auflösung von 1,3 g Oxindol 2 g Acrylester zugegeben. Nach 6-stündigem Kochen wird die alkalische Lösung nach Zugabe von Wasser mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Rückstand enthält das gleichzeitig bei der Kondensation entstehende ungesättigte Keton — kenntlich an der Enolreaktion — auf dessen Isolierung verzichtet wurde. Nach dem Verdampfen des Chloroforms bleibt ein Öl zurück, das mit 2 n-Schwefelsäure so lange auf dem Wasserbad behandelt wird, bis es fast ganz in Lösung gegangen ist. Mit Äther wird die saure Lösung ausgeschüttelt, der Ätherlösung werden durch Ausschütteln mit Soda die sauren Anteile entzogen. Beim Ansäuern der Sodalösung erscheinen Krystalle, die nach dem Umkrystallisieren aus Wasser bei 152° schmelzen. Ausbeute 1,2 g.

2,963 mg Subst.: 6,606 mg CO_2, 1,377 mg H_2O. — 3,049 mg Subst.: 0,139 ccm N_2 (24°, 720 mm).

$C_{14}H_{15}O_3N$ (277)	Ber.	C 60,7	H 5,41	N 5,05
	Gef.	„ 60,80	„ 5,19	„ 4,96.

Versuche mit Oxindolessigsäure.

Clemmensen-Reduktion des Oxindolglyoxylesters.

Die besten Ausbeuten an Oxindolessigsäure wurden bei Anwendung einer ziemlich verdünnten Salzsäure erhalten. 20 g Glyoxylester werden mit 40 ccm konz. Salzsäure, die mit 260 ccm Wasser verdünnt waren, in Anwesenheit von amalgamiertem Zink bis zur Entfärbung unter Rückfluß erhitzt; beim Abkühlen krystallisiert Oxindolessigsäure in schönen Krystallen aus. Beim Einengen der Mutterlauge und Abstumpfen der sauren Reaktion erhält man eine zweite unreinere Fraktion. Nach öfterem Umkrystallisieren aus Wasser steigt der Schmelzpunkt auf 217°.

3,742 mg Subst.: 8,632 mg CO_2, 1,675 mg H_2O. — 4,000 mg Subst.: 0,261 ccm N_2 (22°, 724 mm).

$C_{10}H_9O_3N$ (191)	Ber.	C 62,8	H 4,72	N 7,33
	Gef.	„ 62,91	„ 5,00	„ 7,19.

Ersetzt man bei der Clemmensen-Reduktion die Salzsäure durch 50 Proc. Essigsäure, so erhält man direkt den *Ester* der Oxindolessigsäure. 5 g Oxindolglyoxylester mit 50 ccm 50-proc. Essigsäure bis zur Entfärbung erhitzt, liefern 2,5 g Oxindolessigester, der nach dem Umkrystallisieren aus Äther–Petroläther bei 93° schmilzt.

3,449 mg Subst.: 8,379 mg CO_2, 1,890 mg H_2O.

$C_{12}H_{13}O_3N$ (219) Ber. C 65,8 H 5,93 Gef. C 66,26 H 6,13.

Acetyl-oxindolessigsäure. 500 mg Oxindolessigsäure werden mit 4 ccm Essigsäureanhydrid 6 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung färbt sich hierbei nur schwach gelb. Die sich beim Abkühlen abscheidenden Krystalle schmelzen roh bei 225°. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Chloroform–Äther liegt der Schmelzp. bei 232°. Die Ausbeute ist 70 Proc. Mit Bichromat-Schwefelsäure erhält man keine Farbreaktion.

3,855 mg Subst.: 8,535 mg CO_2, 1,668 mg H_2O. — 3,511 mg Subst.: 0,158 ccm N_2 (21°, 716 mm).

$C_{14}H_{13}O_5N$ (275)	Ber.	C 61,0	H 4,73	N 5,09
	Gef.	„ 60,38	„ 4,84	„ 4,92.

Acetylester. 0,5 g Oxindolessigester werden zusammen mit 1,2 Mol Essigsäureanhydrid 5 Stunden lang bei 120° gehalten. Die rote Lösung scheidet beim Versetzen mit Wasser ein Öl ab, das nach der Destillation i. Hochv. und Adsorption zu Krystallen führt, die unscharf bei 60° schmelzen.

3,584 mg Subst.: 8,450 mg CO_2, 1,803 mg H_2O.

$C_{14}H_{15}O_4N$ (261) Ber. C 64,4 H 5,74
Gef. „ 64,30 „ 5,62.

Oxindolglycolsäureester.

0,28 g Oxindolglyoxylester werden in 7 ccm Eisessig gelöst und in Gegenwart von Platinoxyd hydriert. Der Ester geht nur langsam in Lösung. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff fällt der farblose Oxindolglykolsäureester aus. Sein Schmelzpunkt liegt bei 167°.

3,412 mg Subst.: 7,705 mg CO_2, 1,686 mg H_2O. — 3,174 mg Subst.: 0,170 ccm N_2 (24°, 719 mm).

$C_{12}H_{13}O_4N$ (237) Ber. C 61,3 H 5,53 N 5,95
Gef. „ 61,58 „ 5,52 „ 5,82

Oxindol-acetylchlorid.

0,4 g Oxindolessigsäure wurden mit 1,8 g Thionylchlorid, das mit 6 ccm Chloroform verdünnt war, kurz aufgekocht. Beim Stehen über Nacht haben sich schön ausgebildete Prismen abgeschieden, von denen abdekantiert wird. Nach dem Waschen mit Äther schmelzen sie bei 166°. Die Ausbeute an reinem Säurechlorid ist gering.

4,272 mg Subst.: 8,939 mg CO_2, 1,451 mg H_2O.

$C_{10}H_8O_2NCl$ (209) Ber. C 57,4 H 3,83 Gef. C 57,07 H 3,80.

Der Versuch, das Säurechlorid in Xylol mit Palladium auf Bariumsulfat bei 150—160° zum Aldehyd zu hydrieren, führt wohl zur Entbindung von Chlorwasserstoff, nicht dagegen zur Isolierung eines krystallisierten Produktes.

Die Umsetzung des Säurechlorids mit Silbercyanid in Chloroform ergibt nur Schmieren.

Oxindol-acetamid.

Das Amid ist aus Oxindolessigester und alkoholischem Ammoniak nicht zugänglich, wohl aber aus dem Säurechlorid und gasförmigem Ammoniak in Benzol als Lösungsmittel.

Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser schmilzt das Amid bei 255°. Es läßt sich im Hochvakuum fast ohne Rückstand destillieren.

3,780 mg Subst.: 0,509 ccm N_2 (24°, 714 mm).

$C_{10}H_{10}O_2N_2$ (190) Ber. N 14,72 Gef. 14,54.

Oxindol-acetonitril.

Die Wasserabspaltung mit Thionylchlorid und Phosphoroxychlorid verlief negativ.

In sehr mäßigen Ausbeuten gelangt man durch Dehydratisierung des Amids mit Phosphorpentoxyd i. Hochv. zum Nitril, das bei etwa 170° abdestilliert. Nach dem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther und zuletzt aus absol. Äthanol schmilzt das Nitril bei 203°.

3,784 mg Subst.: 9,688 mg CO_2, 1,567 mg H_2O.

$C_{10}H_8ON_2$ (172) Ber. C 69,7 H 4,65 Gef. C 69,83 H 4,63.

Kondensation von Oxindolessigester mit Oxalester

Verbindungen (XXVII, XXVIII und XXIX).

Zu einer Lösung von 4,7 g Oxalester (3 Mol) in 10 ccm Äther werden 0,6 g Natrium gegeben. Nach Zugabe von 2 g Oxindolessigester geht das Natrium unter Entwicklung von Wasserstoff in Lösung. Über Nacht hat sich ein Niederschlag abgeschieden, der mit Äther wiederholt digeriert wird, und der zuletzt unter Äther mit verdünnter Schwefelsäure zerlegt wird. Die gelbe Ätherlösung gibt eine braunrote Enolreaktion und hinterläßt nach dem Eindampfen ungefähr 2 g Öl.

Das Rohöl wird mit 25 ccm verdünnter Schwefelsäure 2 Stunden unter Rückfluß gekocht, wobei 0,5 Mol Kohlensäure abgespalten werden. Beim Abkühlen fällt ein klebriger Niederschlag aus, der in Wasser und Alkohol schwer löslich ist. Der Niederschlag löst sich in sehr verdünntem Ammoniak und erscheint nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure in hellgelben Krystallen, die bei 236° (Zers.) schmelzen: *2,4-Chinolindicarbonsäure.*

3,809 mg Subst.: 8,391 mg CO_2, 1,200 mg H_2O. — 3,570 mg Subst.: 0,229 ccm N_2 (24°, 722 mm).

$C_{11}H_7O_4N$ (217)	Ber.	C 60,9	H 3,22	N 6,45
	Gef.	„ 60,08	„ 3,52	„ 7,00.

Herrn Direktor Dr. Bayer, Leverkusen, sowie der Firma Röhm u. Haas danke ich sehr für die Überlassung von Präparaten. Herrn H. Geyer bin ich für die gewissenhafte Ausführung der Analysen zu großem Dank verpflichtet.

— — —

[Mitteilungen aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule München.]

Neue Reaktionen von Formylporphyrinen[1];

von *Hans Fischer* und *Josef Mittermair*[2].

(Eingelaufen am 10. Juli 1941.)

Für die Gewinnung des γ-Formyl-pyrroporphyrins hat als Ausgangsmaterial Phylloporphyrin gedient, dessen γ-Methylgruppe mit Hilfe von Jod-Natriumacetat in den Formylrest übergeführt wurde. Die Ausbeute ist bei diesem Verfahren relativ befriedigend, etwa 30%, jedoch lag es nahe, besonders unter den heutigen Verhältnissen, andere Oxydationsmittel heranzuziehen, leider ohne Erfolg. (Näher beschrieben in der Dissertation.) Unter anderem wurde auch die Chlorierung herangezogen, die zu Monochlorphylloporphyrin führte, wobei interessanterweise zwei Isomere beobachtet wurden. Beide Körper sind prachtvoll krystallisiert, der eine hatte einen Schmelzpunkt von 211°, der zweite einen Schmelzpunkt von 204°. Der Mischschmelzpunkt ergab 207—208°, also keine Depression. Der Körper vom Schmelzp. 211° besitzt jedoch eine gleichmäßige spektroskopische Verschiebung sämtlicher Absorptionsstreifen nach Blau. Nahe lag die Annahme eines Eintritts des Chlors an verschiedenen Methinbrücken, z. B. α- oder β-Methinbrücke, wogegen jedoch das Nichteintreten einer Depression beim Mischschmelzpunkt spricht. Vielleicht läßt sich durch Einführung einer Alkylgruppe an Stelle des Chloratoms weitere Aufklärung erbringen.

Für weitere synthetische Versuche in der Chlorophyllreihe wäre vor allem die Synthese der Formylverbindungen der Chlorine von Wichtigkeit, die bei Durchführung dieser Arbeit noch nicht gelungen war, wohl aber bei alkylierten Porphyrinen.

[1]) 108. Mitteilung zur Kenntnis der Chlorophylle; 107. Mitteilung A. 547, 234 (1941).

[2]) Dissertation Josef Mittermair, Technische Hochschule, München 1941.

Hierbei hat sich herausgestellt, daß die Chlorinbildung begünstigt wird durch Komplexsalzbildung. Es wurde deshalb vom γ-Formylpyrroporphyrin das Eisensalz gewonnen und hiermit die Chlorinreaktion versucht, auch ohne Erfolg insofern, als wohl Chlorinbildung eintrat, der Formylrest aber abgespalten wurde. Nunmehr gingen wir die Synthese eines 6,γ-Diformyl-pyrroporphyrins an, denn es ist bis jetzt kein Dialdehyd in der Porphyrinreihe bekannt. Dieser Körper sollte sowohl durch Einführung einer Formylgruppe in die freie 6-Stellung des γ-Formylpyrrohämins als auch durch Oxydation der γ-Methylgruppe des 6-Formylphylloporphyrins bzw. seines Oxims zugänglich sein. Die Einführung des Formylrestes in die 6-Stellung wurde nach der üblichen Methode mit Dichlormethyläthyläther und Zinntetrabromid[1]) versucht. Bei kurzer Einwirkungszeit und niedriger Temperatur trat keine Reaktion ein, bei Verlängerung der Reaktionszeit oder Erhöhung der Temperatur wurde entweder die γ-Formylgruppe abgespalten oder es trat Zerstörung des Hämins ein. Bei einigen Versuchen wurden Spuren eines Körpers beobachtet, der spektroskopisch mit freiem Chloroporphyrin e_5 identisch war. Aus den Versuchen geht hervor, daß ein negativer Substituent in γ-Stellung den Eintritt eines weiteren Substituenten in die benachbarte 6-Stellung zu verhindern scheint. Deshalb wurde noch versucht, die leicht einführbare Acetyl- bzw. die Methoxymethylgruppe mittels Essigsäureanhydrid bzw. Chlormethyläther in das γ-Formylpyrrohämin einzubringen, doch ohne Erfolg.

Bei der Oxydation des 6-Formylphylloporphyrins mit Jodnatriumacetat–Eisessig trat zwar eine spektroskopische Änderung ein; jedoch gelang es nicht, genügend Material zur Identifizierung des Oxydationsproduktes, das spektroskopisch mit Chloroporphyrin e_5 identisch war, zu erhalten.

Während also das 6,γ-Diformylpyrroporphyrin bis jetzt nicht faßbar war, gelang die Darstellung des 6,γ-Dicyanpyrroporphyrins in glatter Weise. Zunächst wurde γ-Formylpyrroporphyrin der Bromierung mit Brom–Eisessig unterworfen und der gut krystallisierte und in Äther schwer lösliche Bromkörper

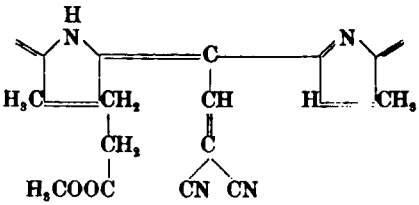
[1]) H. Fischer u. A. Schwarz, A. 512, 239 (1934).

mit CuCN in Chinolin umgesetzt[1]). Das bei dieser Reaktion entstandene Nitril war jedoch in Spektrum, Krystallform und Schmelzpunkt mit 6-Cyanpyrroporphyrin identisch, der Mischschmelzpunkt mit diesem Material gab keine Depression. *Die γ-Formylgruppe war also bei der Reaktion abgespalten worden.* Nunmehr wurde deshalb das γ-Cyanpyrroporphyrin[2]) als geeigneteres Ausgangsmaterial gewählt und in 6-Stellung Brom eingeführt. Bei der Umsetzung mit CuCN trat zwar teilweise wieder Abspaltung des Broms ein, aber der gewünschte Dicyankörper war doch isolierbar, wenn auch in mäßiger Ausbeute, wie die Analyse des prachtvoll krystallisierten Materials erwies. Das Spektrum ist gegen 6-Brom-γ-cyan-pyrroporphyrin nach Rot verschoben. Die für das γ-Nitril charakteristische starke Rotbande ist erhalten, die zweite und dritte Bande sind eng zusammengedrückt. Das Porphyrin besitzt prachtvoll violette Ätherfarbe und ist äußerst schwer in den meisten Lösungsmitteln außer Pyridin löslich. Es besitzt die hohe Extraktionszahl 18. Bei mehrtägigem Stehenlassen in konz. Schwefelsäure sinkt die Extraktionszahl auf 0,2; offenbar ist Verseifung eingetreten. Der neu entstandene Körper zeigt ein Spektrum, das gegen Rhodoporphyrin-γ-carbonsäure ganz schwach nach Blau verschoben ist, und stellt vermutlich das entsprechende Dicarbonsäureamid dar. Eine Isolierung konnte aus Materialmangel noch nicht unternommen werden.

Die Kondensation von γ-Formylpyrroporphyrin mit Cyanessigester war bereits durchgeführt worden, wobei die Pyrroporphyrin-γ-(α-cyan)-acrylsäure erhalten wurde, deren Zinkkomplexsalz durch katalytische Hydrierung, Verseifung und Decarboxylierung in die Pyrroporphyrin-γ-propionsäure übergeführt werden konnte[3]). Es wurde nun versucht, die analoge Reaktion mit Malodinitril durchzuführen. Beim Stehenlassen in pyridinischer Lösung bei Zimmertemperatur war bereits nach 3—4 Stunden fast quantitative Umsetzung erfolgt. Das in einer Ausbeute von 80—85% gewonnene γ-(ω-Dicyan)-vinyl-pyrroporphyrin krystallisiert in großen prismatischen Stäbchen vom

[1]) H. Fischer u. O. Laubereau, A. **535**, 30 (1938).
[2]) H. Fischer u. E. Stier, A. **542**, 234 (1939).
[3]) H. Fischer u. W. Kanngießer, A. **543**, 284 (1940).

Schmelzp. 272° und ist spektroskopisch mit Pyrroporphyrin-γ-(α-cyan)-acrylsäure identisch. Im spektroskopischen Effekt sind in diesem Falle die Cyan- und die Carbmethoxygruppe einander gleichwertig.



γ-(ω-dicyan)-vinyl-pyrroporph.

Bei der Aufarbeitung des Kondensationsproduktes über Äther zeigte sich eine auffallende Erscheinung. Nach dem Extrahieren des „Dicyanvinylpyrroporphyrins" mit 7-proc. Salzsäure verbleibt im Restäther ein prachtvoll blauviolett gefärbter Körper, der erst mit 20—22-proc. Salzsäure fraktioniert werden kann, und dessen Spektrum nur zwei sehr verwaschene Banden im Rot und Grün aufweist. Die hohen Salzsäurezahlen und das uncharakteristische Spektrum lassen eine Aufspaltung zu einem Gallenfarbstoff vermuten bzw. zu einer offenen Kette, die sich von den natürlichen Gallenfarbstoffen durch das Fehlen mindestens einer α-Oxygruppe unterscheidet. Indessen sollten derartige Körper doch wohl die Gmelinsche Reaktion geben, denn bilirubinoide Farbstoffe mit 2 Methylgruppen statt Oxygruppen erfüllen diese gleichfalls[1]). Indessen war sowohl die Gmelinsche Reaktion wie die Zinkacetat-Jod-Reaktion negativ. Im übrigen gelang die Umwandlung zum Porphyrin, dem γ-(ω-Dicyan)-vinylpyrroporphyrin ohne Schwierigkeiten, und zwar durch bloßes Neutralwaschen der blauen Ätherlösung mit destilliertem Wasser und Versetzen mit heißem Methanol. Hierbei tritt Farbumschlag nach Rotbraun ein, und es krystallisiert das γ-(ω-Dicyan)-vinyl-pyrroporphyrin aus. Der Mischschmelzpunkt mit diesem Material ergab keine Depression. Eine Wasseranlagerung an die Dicyan-vinylgruppe würde wohl

[1]) H. Fischer u. A. Kürzinger, H. 196, 215 (1931).

kaum den eigenartigen spektroskopischen Effekt, das Fehlen des Porphyrinspektrums, sowie die hohe Extraktionszahl erklären. Im übrigen ist die Pyrroporphyrin-γ,β-oxypropionsäure (vgl. S. 157) spektroskopisch ein typisches Porphyrin, ihre Extraktionszahl liegt bei 0,2 gegenüber 3 der zugehörigen Acrylsäure. Es müßten also dann lediglich die zwei Nitrilreste einen so einschneidenden Einfluß haben.

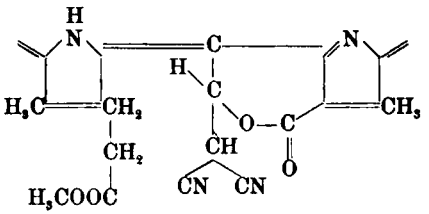
Nahe lag es, für die Aufklärung der Reaktion Chloroporphyrin e_5, die 6-Carbonsäure von γ-Formylpyrroporphyrin, mit heranzuziehen.

Um bei der Darstellung von Chloroporphyrin e_5 die Verwendung von Chlorin e_6 als Ausgangsmaterial zu umgehen, wurde versucht, direkt aus dem bei der alkalischen Verseifung von Phäophytin (a + b) entstehenden Gemisch von Chlorin e_6 und Rhodin g_7 Chloroporphyrin e_5 zu gewinnen. Durch Behandlung des Gemisches mit jodhaltiger Jodwasserstoffsäure während 10 Minuten bei 55° wurden dabei aus 1 g 180—200 mg Chloroporphyrin e_5 erhalten. Bezieht man die Ausbeute auf das in dem Chlorin-Rhodin-Gemisch enthaltene Chlorin e, so beträgt sie rund 27—30 Proc., während nach der bisherigen Darstellungsweise aus Chlorin e_6 die Ausbeute 30—35 Proc. beträgt. Wenn man berücksichtigt, daß dabei die vorherige Trennung von Chlorin e und Rhodin g wegfällt, so ist trotz der etwas geringeren Ausbeute die direkte Verwendung des Rhodin-Chlorin-Gemisches von Vorteil. Das Auftreten des entsprechenden Porphyrins der b-Reihe wurde bei der Reaktion nicht beobachtet, allerdings wurde auch nicht besonders danach gefahndet.

Chloroporphyrin e_5 konnte in der Tat mit Malodinitril umgesetzt werden, und zwar bei mehrtägigem Stehenlassen in pyridinischer Lösung in Malodinitril. Die Reaktion nahm einen anderen Verlauf. Das Anlagerungsprodukt von der Extraktionszahl 12 zeigte den spektroskopischen Typ des freien Chloroporphyrin e_5, jedoch diesem gegenüber stark nach Rot verschoben. Es erwies sich als spektroskopisch vollkommen identisch mit dem Porphyrin, das von H. Fischer und M. Strell bei der Jodwasserstoffisomerisation des Kondensationsproduktes von Purpurin 5 mit Malodinitril („unstabiles Chlorin 4") erhalten wurde[1]). Das Porphyrin war alkalilöslich; mit verdünntem Ammoniak oder verdünnter Natronlauge kann anfänglich nur wenig, bei steigender Alkalität jedoch immer

[1]) H. Fischer u. M. Strell, A. **548**, 156 (1940).

mehr Material ausgezogen werden. Dieses Verhalten steht in Übereinstimmung mit dem des „unstabilen Chlorin-4-monomethylesters" und ist nicht durch die Anwesenheit einer freien Carboxylgruppe bedingt, sondern nur durch die Aufspaltung eines Lactonringes erklärbar. In Analogie zu der von obigen Autoren für das „unstabile Chlorin 4" entwickelten Strukturformel muß daher dem primären Anlagerungsprodukt von Malodinitril an Chloroporphyrin e_5-dimethylester die folgende Konstitution zugeschrieben werden[1]):



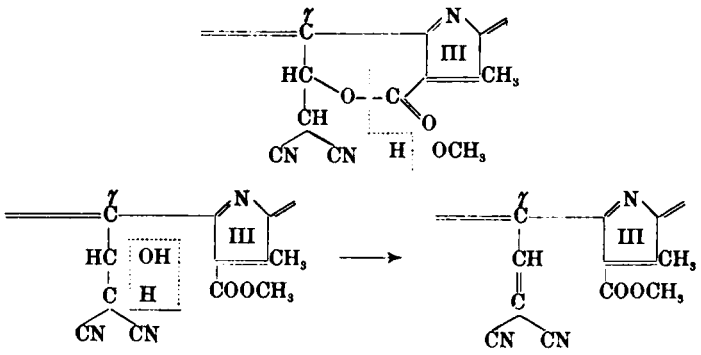
Pyrro-porphyrin-γ-äthyl-α-oxy-β-dinitril-6-carbonsäurelacton.

Es ist also primär eine Addition des Malodinitrils erfolgt unter Bildung eines α-Oxy-β-dinitrilrestes in γ-Stellung, der mit der 6-Carboxylgruppe dann das formulierte Lacton ergab.

Die Analysendaten zeigen die Anwesenheit von 6 Stickstoffatomen und einer Methoxylgruppe.

Beim Verestern des Körpers mit Diazomethan erfolgt Farbumschlag nach Rotbraun, und das scharfe Spektrum des Lactons macht einem verwaschenen Spektrum vom Typ des Chloroporphyrin e_5-dimethylesters Platz. Das veresterte Produkt kann mit 7—8-proc. Salzsäure fraktioniert werden, und krystallisiert aus Aceton-Methanol in schönen gelbbraun durchscheinenden Prismen vom Schmelzp. 270—272°. Der Mischschmelzpunkt mit Chloroporphyrin e_5-dimethylester vom Schmelzp. 258° ergab Depression auf 234°. Diese Reaktion steht wieder in Analogie zu der Aufspaltung des „unstabilen Chlorin 4" mit Diazomethan zum Purpurin 4[1]). Der Reaktionsmechanismus muß durch folgende Formulierungen erklärt werden:

[1]) M. Strell, A. 546, 252 (1941).



Die Analyse des veresterten Körpers zeigt ebenfalls eindeutig die Anwesenheit von 6 Stickstoffatomen, läßt aber keinen Entscheid zu, ob ein Hydrat oder eine ungesättigte Seitenkette vorliegt. Die Werte liegen für die ungesättigte Verbindung zu niedrig und für das Hydrat zu hoch. Die spektroskopische Erscheinung spricht für den Körper mit Doppelbindung. Für weitere Reaktionen mit diesem interessanten Körper war leider kein Material vorhanden. Vor allem sollte noch die Hydrierung der Doppelbindung und Verseifung der Cyangruppen versucht werden.

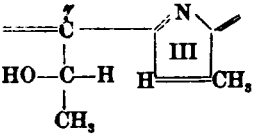
Bei der Kondensation von Chloroporphyrin e_5 mit Malodinitril ist, wie wir ausdrücklich betonen, der oben (vgl. S. 151) erwähnte eigenartige Spektraleffekt nirgends beobachtet worden.

Der γ-(ω-Dicyan)-vinyl-pyrroporphyrin-methylester wurde durch ein schön krystallisiertes Zinkkomplexsalz charakterisiert, das gut stimmende Analysenwerte lieferte. Das Zinkkomplexsalz konnte in „Exluan" mit Platinoxyd hydriert werden, wobei das in wetzsteinförmigen Krystallen vom Schmelzp. 254—255° krystallisierende γ-(ω-Dicyan)-äthyl-pyrroporphyrin erhalten wurde. Es ist spektroskopisch fast mit Phylloporphyrin identisch. Lediglich die Rotbande zeigt eine geringe Verstärkung, was dem Einfluß der beiden Cyangruppen zugeschrieben werden kann. Beim Erhitzen in Eisessig auf dem siedenden Wasserbad tritt Farbumschlag von Violett nach Grün ein, und nach dem Aufarbeiten über Äther

wurde γ-(ω-Dicyan)-vinyl-pyrroporphyrin festgestellt. Die gleiche leichte Dehydrierbarkeit wurde bereits früher bei der Pyrroporphyrin-γ-(α-cyan)-propionsäure festgestellt, offensichtlich unter dem Einfluß der Nitrilgruppen[1]).

Durch Verseifung und Dekarboxylierung des γ-(ω-Dicyan)-äthyl-pyrroporphyrins mit 20-proc. Salzsäure auf dem Wasserbad wurde Pyrroporphyrin-γ-propionsäure erhalten, die mit Material anderer Darstellung keine Schmelzpunktsdepression gab[1]).

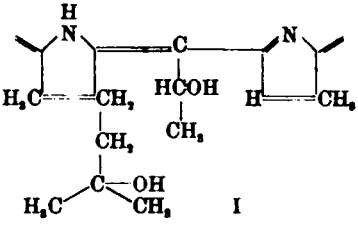
γ-Formylpyrroporphyrin reagiert mit Methylmagnesiumjodid zum sekundären Alkohol, dem *γ-Oxyäthylpyrroporphyrin*:



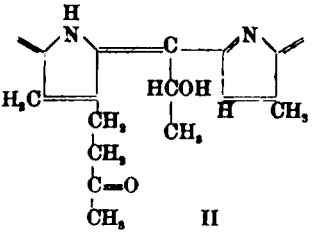
Das Carbinol ist durch die Extraktionszahl 0,5 und leichte Löslichkeit in den meisten Lösungsmitteln ausgezeichnet. Krystallisation konnte nach Chromatographie an Aluminiumoxyd erreicht werden, wobei mit Chloroform–Äther 1 : 4 entwickelt wurde. Das Porphyrin krystallisiert aus Chloroform–Methanol in schön ausgebildeten Wetzsteinen vom Schmelzpunkt 227° und besitzt Phyllospektrum. Bei der Aufarbeitung über Äther zeigte sich, daß nicht mehr das gesamte Material in Alkali löslich war, es muß also teilweise Reaktion des Methylmagnesiumjodids mit der Carboxylgruppe der Propionsäure stattgefunden haben. Der alkaliunlösliche Farbstoff läßt sich mit 0,5-proc. Salzsäure fraktionieren und ist spektroskopisch mit dem alkalilöslichen Carbinol identisch. Aus Aceton–Methanol erfolgt Krystallisation in großen unregelmäßig ausgebildeten Blättchen vom Schmelzp. 248°. Aus den Analysendaten kann nicht mit Bestimmtheit gesagt werden, ob Reaktion zu einem tertiären Alkohol (I) oder zu einem Keton (II) eingetreten ist. Die Werte für H und N stimmen besser für das Keton (II).

---

[1]) H. Fischer u. W. Kanngießer, A. 548, 284 (1940).



I

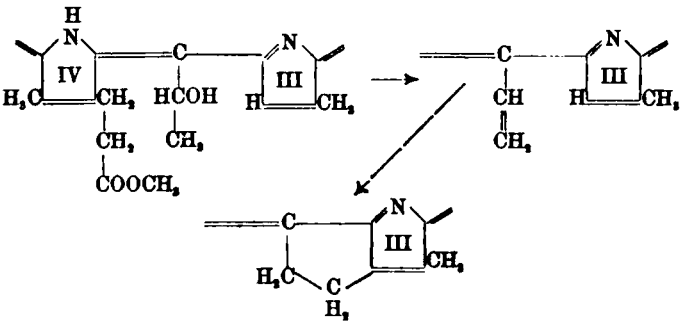


II

Bei Durchführung der Reaktion in starker Verdünnung mit absolutem Äther und Verkürzung der Reaktionszeit auf 30 Sekunden kann die Bildung dieses Nebenproduktes herabgemindert werden.

Bei der Behandlung von γ-Oxyäthylpyrroporphyrin mit Benzoylchlorid in Pyridin trat Erhöhung der Extraktionszahl auf 6 ein; eine Änderung des Spektrums ist dabei nicht zu beobachten.

Aus dem γ-Oxyäthylpyrroporphyrin sollte durch Wasserabspaltung bei 180—190° im Hochvakuum das γ-Vinylpyrroporphyrin gewonnen werden. Bei der Ausführung des Versuches trat jedoch nicht die zu erwartende Rotverschiebung des Spektrums ein, sondern es entstand ein Körper mit scharf ausgeprägten Banden und starker Blauverschiebung, der sich als identisch mit *Desoxophyllerythrin* erwies. Die Tendenz zur Bildung des isocyclischen Ringes ist also so groß, daß die wohl primär entstehende γ-Vinylgruppe bei der zur Wasserabspaltung notwendigen Temperatur zur Anlagerung des Kernes III an die Doppelbindung unter Ringbildung führt.



Weiterhin wurde versucht, γ-Oxäthylpyrroporphyrin zu dehydrieren zum γ-Acetylpyrroporphyrin, um von dort aus die

Synthese des Iso-phylloerythrins herbeizuführen. Leider gelang jedoch die Dehydrierung nicht. Vor kurzem[1]) wurde bei der Anlagerung von Hydroxylamin an Pyrroporphyrin-6-acrylsäure in pyridinischer Lösung das Oxim von 6-Acetylpyrroporphyrin erhalten.

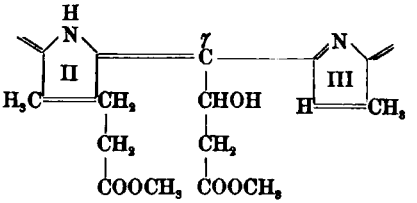
Auf analoge Weise sollte das Oxim des γ-Acetylpyrroporphyrins gewinnbar sein. Die Pyrroporphyrin-γ-acrylsäure konnte durch Verseifung und Decarboxylierung der Pyrroporphyrin-γ-(α-cyan)-acrylsäure dargestellt werden. Sie ist spektroskopisch von dieser kaum verschieden, nur eine ganz schwache Blauverschiebung ist festzustellen. Auch aus γ-(ω-Dicyan)-vinyl-pyrroporphyrin konnte nach der gleichen Methode die Pyrroporphyrin-γ-acrylsäure gewonnen werden. Die ungesättigte Seitenkette konnte durch Anlagerung von Diazoessigester spektroskopisch bestätigt werden. Es entsteht dabei das gleiche scharf ausgebildete Spektrum wie beim Diazoessigesteranlagerungsprodukt an die Pyrroporphyrin-γ-(α-cyan)-acrylsäure[2]).

Beim einstündigen Erhitzen der γ-Acrylsäure in Pyridin mit Hydroxylaminhydrochlorid und wasserfreier Soda trat vollständige Änderung des Spektraltyps ein. Das verwaschene Spektrum der „Acrylsäure" macht dabei einem scharfen Spektrum Platz, das gegen Phylloporphyrin schwach nach Blau verschoben ist. Das Anlagerungsprodukt konnte mit 2-proc. Salzsäure fraktioniert werden und krystallisierte aus Äther prachtvoll. Dies Produkt schmolz bei 247° ziemlich scharf, war aber trotzdem nicht rein, denn nach chromatographischer Reinigung stieg der Schmelzpunkt auf 262° an, und rückte damit in die Nähe des γ-Formyl-pyrroporphyrinoxims, das bei 271° schmilzt. Der Mischschmelzpunkt lag bei 265°, es trat also keine Depression ein. Nun wurde durch kurzes Erwärmen mit 20-proc. Salzsäure die Verseifung des Oxims vorgenommen, wobei in der Tat ein Porphyrin vom Spektraltyp des *γ-Formylpyrroporphyrins* entstand. Es krystallisierte in langen büschelförmig vereinigten Nadeln vom

[1]) H. Fischer u. E. Dietl, A. 547, 95 (1941).
[2]) H. Fischer u. W. Kanngießer, A. 543, 286 (1940).

Schmelzp. 247° und gab mit γ-Formylpyrroporphyrin vom Schmelzp. 244° keine Depression. Zur weiteren Identifizierung wurde das Oxim noch mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat behandelt, wobei *γ-Cyanpyrroporphyrin* erhalten wurde. Damit steht einwandfrei fest, daß bei der Anlagerung von Hydroxylamin an die Pyrroporphyrin-γ-acrylsäure nicht das Oxim des γ-Acetylpyrroporphyrins entstanden ist, sondern das Oxim des γ-Formylpyrroporphyrins. Offensichtlich ist unter dem Einfluß von Pyridin–Soda eine hydrolytische Sprengung an der Doppelbindung der Acrylsäure eingetreten und das γ-Formylpyrroporphyrin wurde sofort durch das vorhandene Hydroxylamin als Oxim festgelegt.

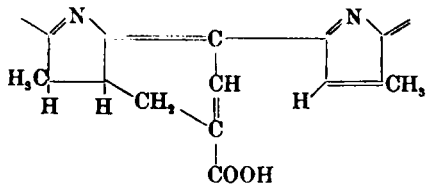
Dagegen konnte beim Erwärmen der Pyrroporphyrin-γ-acrylsäure auf 45° mit Bromwasserstoff–Eisessig glatt Anlagerung von Bromwasserstoff erreicht werden. Durch Hydrolyse des Anlagerungsproduktes mit 20-proc. Salzsäure wurde ein Porphyrin von der Extraktionszahl 0,2 erhalten, das ein gegen Phylloporphyrin schwach nach Rot verschobenes Spektrum besitzt. Der Körper krystallisiert aus Aceton–Methanol in lanzettförmigen Nadeln vom Schmelzp. 259—260°. Mit Benzoylchlorid tritt schwache Rotverschiebung des Spektrums ein unter gleichzeitigem Ansteigen der Extraktionszahl auf 5—6. Es ist *Pyrroporphyrin-γ-(β-oxypropionsäure)* entstanden, bestätigt durch das Analysenresultat.



Einen interessanten Verlauf nahm die Behandlung von γ-Formylpyrroporphyrin mit 3-proc. methylalkoholischem Kali in der Siedehitze. Früher war beim Erwärmen von γ-Formylpyrroporphyrin mit 30-proc. methylalkoholischem Kali Pyrroporphyrin erhalten worden, während bei der Umsetzung mit 10-proc. methylalkoholischem Kali unter Zusatz von Alkohol und Einleiten von Sauerstoff ein Oxydationsprodukt mit einem

gegen Pyrroporphyrin um 6 mμ nach Rot verschobenen Spektrum isoliert wurde[1]). Dieses Oxydationsprodukt erwies sich als spektroskopisch identisch mit der auf anderem Wege dargestellten *Pyrroporphyrin-γ-carbonsäure*[2]).

Purpurin-3, das Analogon von γ-Formylpyrroporphyrin und Purpurin-5, das Analogon von Chloroporphyrin e_5, gehen bei der Behandlung mit verdünntem methylalkoholischen oder propylalkoholischen Kali in die Neopurpurine über[3]). Dabei tritt Ringbildung zwischen der γ-Formylgruppe und einer Methylengruppe der 7-ständigen Propionsäure ein. Den Neopurpurinen wird folgende Konstitution zugeschrieben:

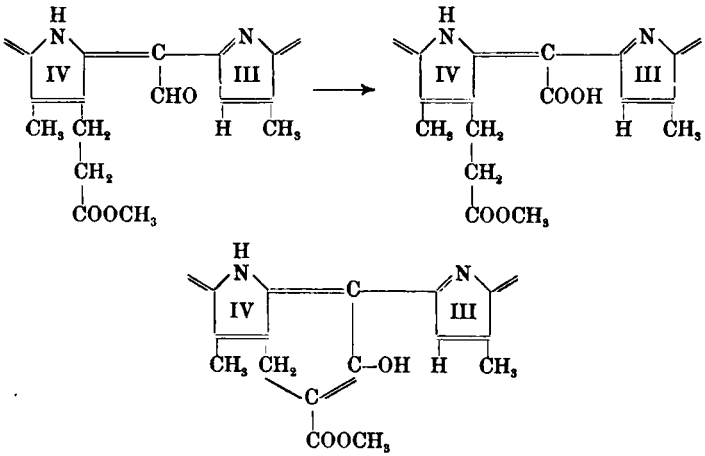


Die analoge Reaktion in der Porphyrinreihe konnte bisher noch nicht durchgeführt werden. Behandelt man nun γ-Formylpyrroporphyrin in Pyridin gelöst mit 3-proc. methylalkoholischem Kali in der Siedehitze, so tritt alsbald eine totale Änderung des Spektralbildes ein. Nach Entnahme einer Vorfraktion mit 0,8-proc. Salzsäure und einer Zwischenfraktion mit 8-proc. Salzsäure kann mit 15-proc. Salzsäure dem Äther ein Körper entzogen werden, dessen Spektrum sehr weit nach Rot verschoben und durch eine auffallend hohe Rotbande ausgezeichnet ist. Die Ätherfarbe ist blau, die Salzsäurefarbe grün. Das Produkt wurde an Aluminiumoxyd adsorbiert und mit Chloroform–Äther 1 : 4 entwickelt. Aus Chloroform–Methanol erfolgt Krystallisation in Prismen vom Schmelzp. 275°. Die mit 0,8-proc. Salzsäure extrahierte Vorfraktion ist spektroskopisch mit Pyrroporphyrin-γ-carbonsäure identisch. Nach der üblichen Aufarbeitung über Äther wurde die Substanz isoliert und aus Aceton–Methanol umkrystallisiert. Die wetz-

[1]) H. Fischer u. E. Stier, A. 542, 234 (1939); A. 542, 227 (1939).
[2]) H. Fischer u. W. Kanngießer, A. 543, 278 (1940).
[3]) H. Fischer u. M. Strell, A. 538, 157 (1939).

steinförmigen Krystalle vom Schmelzp. 240° gaben im Mischschmelzpunkt mit Pyrroporphyrin-γ-carbonsäure-methylester keine Depression.

Es lag nun die Annahme nahe, daß die Pyrroporphyrin-γ-carbonsäure nur ein Zwischenprodukt bei der Reaktion darstellt. Es wurde daher Pyrroporphyrin-γ-carbonsäure unter den gleichen Bedingungen mit methylalkoholischem Kali behandelt wie γ-Formylpyrroporphyrin und dabei tatsächlich derselbe blaue Körper erhalten wie aus γ-Formylpyrroporphyrin. Als wahrscheinlicher Reaktionsverlauf ist daher zunächst die Überführung der Formylgruppe in die Carboxylgruppe und anschließender Ringschluß zwischen der γ-Carbonsäure und einer Methylengruppe der Propionsäure anzunehmen.



Die Analysendaten sprechen für einen Körper von der Zusammensetzung $C_{33}H_{34}O_3N_4$, also in diesem Sinne. Die Methoxylbestimmung ergab die Anwesenheit einer Carboxylgruppe. Mit Benzoylchlorid sowie Essigsäureanhydrid in Pyridin tritt schwache Rotverschiebung des Spektrums ein, was für das Vorhandensein einer Hydroxylgruppe spricht. Die Methanolyse des Körpers ergab keine Veränderung. Bei längerem Stehen in 20-proc. Salzsäure entsteht ein Produkt mit grüner Ätherfarbe, das außer einem Rotstreifen bei 680 mμ

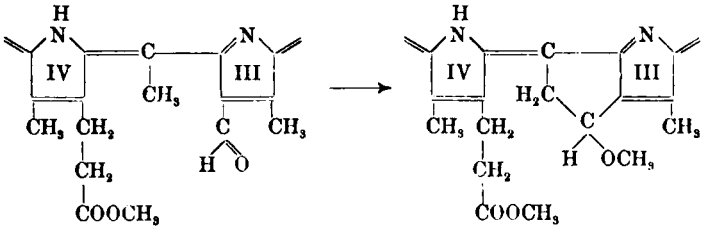
nur einige sehr verwaschene Banden zeigt und vielleicht einen verdinähnlichen Körper darstellt. Ferner wurde das Zinkkomplexsalz hergestellt, das durch grüne Lösungsfarbe ausgezeichnet ist und noch nicht in krystallisiertem Zustand erhalten werden konnte. Das Zinksalz wurde in „Exluan" mit Platinoxyd katalytisch hydriert; nach dem Zerstören des Komplexsalzes mit 20-proc. Salzsäure trat wieder das verdinähnliche Spektrum auf. Es ist bisher noch nicht gelungen, den blauen Körper in ein bekanntes Porphyrin überzuführen.

Das Analogon zur Neopurpurinreaktion liegt nicht vor, weil das aus Neopurpurin 4 durch Jodwasserstoff-Isomerisation dargestellte Neoporphyrin 4 ein normales Porphyrinspektrum und rote Lösungsfarbe aufweist. Es besteht jedoch die Möglichkeit, daß die Spannweite der isocyclischen Ringe verschieden ist. Die analoge Reaktion wurde bei Chloroporphyrin e_6-dimethylester, das also eine freie Formylgruppe besitzt, versucht, jedoch trat hierbei lediglich das „Ringspektrum" auf und Alkalilöslichkeit. Also Verseifung des Carbmethoxyrestes in 6-Stellung und Ringschluß.

Eingangs haben wir negative Versuche der Überführung der Formylporphyrine in Formylchlorine erwähnt. Im weiteren Verfolg dieser Bestrebungen zogen wir auch *6-Formylphylloporphyrin* mit heran, von dem das gut krystallisierte Zinksalz gewonnen wurde. Leider verlief auch hier die Chlorinreaktion negativ.

Ein eigenartiges Resultat ergab der Überführungsversuch von 6-Formyl-phylloporphyrin zu *Chloroporphyrin* e_4 durch Eisessig–Jodwasserstoff unter Luftdurchleiten, wobei möglicherweise auch Chloroporphyrin e_5 sich hätte bilden können. Hierbei trat ein in roten Nädelchen krystallisierender Körper auf, der sich als identisch mit *9-Methoxy-desoxo-phyllerythrin* erwies. Es hat also eine Aldolkondensation zwischen der 6-Formylgruppe und der γ-Methylgruppe stattgefunden. Die Verätherung der Hydroxylgruppe ist wohl sekundär durch die Behandlung mit Methanol (vgl. experimentellen Teil!) eingetreten. 9-Methoxy-desoxophyllerythrin war bereits früher durch Erwärmen von 6-Formylphylloporphyrin in Methanol

unter Zusatz von einigen Tropfen Salzsäure dargestellt worden[1]).



Bei dieser Gelegenheit wurde das bereits bekannte 6-Cyan-phylloporphyrin mit herangezogen zur Überführung in Chloroporphyrin e_4. Die alkalische Verseifung führte nicht zum Ziel, dagegen gelang es durch Behandlung des Nitrils mit konzentrierter Schwefelsäure bei 70° eine Änderung des Spektrums zu erzielen. Das Reaktionsprodukt besitzt ein gegen Chloroporphyrin e_4 ganz schwach nach Blau verschobenes Spektrum und ist durch große Schwerlöslichkeit in Äther ausgezeichnet. Mit 0,2-proc. Salzsäure wurde das Porphyrin fraktioniert. Wie die Analysendaten zeigen, ist Anlagerung von einem Mol Wasser an das Nitril zum *6-Carbonsäureamid* erfolgt. Durch Erhitzen des Phylloporphyrin-6-carbonsäureamids mit wasserfreiem Natriumacetat in Essigsäureanhydrid konnte rückwärts wieder Wasserabspaltung zum Nitril erreicht werden. Beim Schmelzen des Säureamids trat keine Veränderung ein; ein Ringschluß zum Phylloerythrin unter Ammoniakabspaltung konnte nicht erreicht werden. Dagegen geht Pyrroporphyrin-γ-essigsäureamid beim Schmelzen leicht in Phylloerythrin über[2]). So gelingt also der Ringschluß von der γ-Stellung zum Kern III leicht, während der umgekehrte Weg bis jetzt noch nicht beschritten werden konnte.

Ein Abbau des Säureamids mit salpetriger Säure zur Carbonsäure verlief erfolglos. Beim mehrstündigen Erhitzen in 20-proc. Salzsäure auf dem Wasserbad wurde Chloroporphyrin e_5 erhalten, das an der charakteristischen Änderung des Spektrums beim 12-stündigen Verestern mit Diazomethan

[1]) H. Fischer, K. Müller u. O. Leschhorn, A. **528**, 164 (1936).
[2]) H. Fischer, E. Stier u. W. Kanngießer, A. **548**, 267 (1940).

erkannt wurde. Wie der leichte Übergang des Säureamids in Chloroporphyrin e_5 zeigt, ist durch den Substituenten in 6-Stellung wiederum eine Aktivierung der γ-Methylgruppe eingetreten. Es wurde daher versucht, das Phylloporphyrin-6-carbonsäureamid mit Chlorkohlensäureester zur Reaktion zu bringen und auf diese Weise den Essigsäurerest in der γ-Stellung zu erzeugen. Durch Verseifen des Amids sollte dann Chloroporphyrin e_6 totalsynthetisch erhalten werden. Es war aber keine Kondensation mit Chlorkohlensäureester zu erreichen.

Schließlich sei noch kurz auf eine sehr leicht durchführbare Erkennungsreaktion der Hämin-, Porphyrin- und vieler Chlorin-aldehyde eingegangen. Von O. Warburg und E. Negelein[1]) wurde bei der Behandlung von Phäohämin b und Spirographishämin mit Cysteinchlorhydrat im alkalischen Medium eine Blauverschiebung der Hämochromogenbande um rund 30 mμ beobachtet. Mit warmer Salzsäure wird das ursprüngliche Spektrum zurückgebildet. Spirographishämin sowie ein von E. Negelein aus Taubenmuskeln und Pferdeherzen isoliertes Hämin geben mit schwach salzsäurehaltigem Methanol ebenfalls eine Blauverschiebung der Hämochromogenspektren, die beim Trocknen wieder zurückgeht[2]). Diese reversiblen Blauverschiebungen wurden von den Verfassern durch eine „Umlagerung" bzw. Öffnung und Schließung eines isocyclischen Ringes zu erklären versucht. Gegen diese Deutung der Resultate sprach von vornherein der starke spektroskopische Effekt, denn dieser ist bei Öffnung und Schließung eines isocyclischen Ringes nur gering. Viel näher lag es, diese Erscheinung auf die Anwesenheit einer reaktionsfähigen Formylgruppe zurückzuführen, welche mit Cystein bzw. Methanol-Salzsäure labile Anlagerungsverbindungen vom Typ der Mercaptale, Acetale oder ihrer Semiverbindungen bilde. Diese Erklärung ist um so plausibler, als in der b-Reihe von uns mit Blausäure ähnliche Beobachtungen gemacht wurden, z. B. absorbiert Rhodin-porphyrin g_3 im Rot bei 643,4 mμ, während

[1]) Bio. Z. **244**, 18 (1932).
[2]) Bio. Z. **266**, 412 (1933).

sein Oxynitril eine Blauverschiebung nach 633,3 mμ ergibt[1]). Tatsächlich gelang es auch bei den Estern von γ-Formylpyrrohämin und 6-Formyl-pyrrohämin, sowie den zugehörigen Porphyrinen sowohl mit Cystein als auch mit salzsäurehaltigem Methanol eine reversible Blauverschiebung des Spektrums zu erreichen. Zur Durchführung der Reaktion wurden 6-Formylpyrrohäminester und γ-Formyl-pyrrohäminester in Pyridin gelöst und nach Zusatz von Cysteinhydrochlorid 15 Minuten bei 75° auf dem Wasserbad erwärmt. Eine entnommene Probe zeigte dann auf Zusatz von Hydrazinhydrat Blauverschiebung des Spektrums. Die Porphyrinester wurden ebenfalls in pyridinischer Lösung mit Cysteinhydrochlorid 15 bis 20 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt, wobei eine vollkommene Änderung des Spektraltyps unter gleichzeitiger Blauverschiebung eintrat. Die Spektren zeigten den Typ des Pyrroporphyrins, waren jedoch gegenüber Pyrroporphyrin gleichmäßig nach Rot verschoben. Die Anlagerungsprodukte sind jetzt alkalilöslich, was durch die Carboxylgruppe des Cysteins erklärt werden muß. Eine Isolierung konnte bis jetzt noch nicht erreicht werden, da außerordentlich leicht wieder das Ausgangsmaterial zurückgebildet wird. Schon nach mehrstündigem Stehen in Äther tritt wieder das Spektrum des Ausgangsmaterials auf. Nach Abspaltung des Cysteins ist wieder Unlöslichkeit in Alkalien vorhanden. Bemerkenswerterweise zeigte Phäoporphyrin a_5-hämin bei Behandlung mit Cystein auch starke Blauverschiebung um rund 30 mμ. Hier ist wahrscheinlich Reaktion mit der Ketogruppe eingetreten. Phäoporphyrin a_5 selbst zeigt keine Reaktion. Abweichend verhielt sich auch Chloroporphyrin e_5-dimethylester. Mit Cystein trat keine Reaktion ein, mit salzsäurehaltigem Methanol bildet sich sofort das typische „Ringspektrum", wahrscheinlich bedingt durch Halbacetalbildung. Bei 6-Brom-γ-formylpyrroporphyrin trat mit Cysteinhydrochlorid sowie mit salzsäurehaltigem Methanol nur eine geringfügige Blauverschiebung ein.

---

[1]) H. Fischer u. St. Breitner, A. **503**, 16 (1933); A. **498**, 265 (1932).

Wie oben erwähnt, stellte O. Warburg bei Phäohämin b positive Reaktion mit Cystein sowie mit salzsäurehaltigem Methanol fest. Phäophorbid b-dimethylester zeigt sowohl mit Cystein als auch mit Methanol-Salzsäure eine Spreizung des Spektrums unter Verlagerung der Blaubanden nach Blau, während im Gelbteil des Spektrums der entgegengesetzte Effekt zu verzeichnen war. Bei 2-Formyl-chlorin e_6 (Veröffentlichung erfolgt demnächst) trat reine Blauverschiebung ein, bei Rhodin g_7-trimethylester trat in beiden Fällen Spreizung des Spektrums und Farbumschlag von Rot nach Grün ein, Befunde, die vollkommen im Einklang stehen mit der Auffassung der Bildung von Halbacetalen. Sowie der Formylrest in der b-Reihe irgendwie festgelegt wird, tritt spektroskopisch Übergang zur a-Reihe ein. Der Effekt ist beim Rhodin g deutlicher als beim Phäophorbid b. Äthylchlorophyllid a + b gab mit Cystein eine äußerst geringe Rotverschiebung der Rotbande. Da Äthylchlorophyllid a sich negativ verhielt, muß die oben angegebene Verschiebung auf den Gehalt an b-Körper zurückgeführt werden. Alle diese Erscheinungen sind reversibel. Man kann die Reaktion also auch in der grünen Reihe zum Erkennen von Formylresten benutzen, und wir erblicken in den von E. Negelein beobachteten spektroskopischen Erscheinungen beim Hämin aus Taubenmuskeln und Pferdeherzen einen Hinweis darauf, daß es sich auch dort um ein Hämin mit Formylrest handelt, möglicherweise um Spirographishämin.

Die Cysteinanlagerungsreaktion bei Chlorophyll b und seinen Derivaten soll noch weiter verfolgt werden, denn es wäre immerhin denkbar, daß das Chlorophyll b der Pflanzen mit dem Cysteinanteil des Eiweißes in ähnlich labiler Weise verankert sein könnte und eine solche Bindung bei der Chloroplastinbildung in Frage käme.

Die Umsetzung mit salzsäurehaltigem Methanol wurde bei Phäoporphyrin a_5-hämin und Phäoporphyrin a_5 mit negativem Ergebnis, bei 6-Formyl-pyrroporphyrinester und γ-Formylpyrroporphyrinester sowie ihren Eisenkomplexsalzen mit positivem Ergebnis durchgeführt. Die beiden Hämine zeigten eine Blauverschiebung der Hämochromogenbanden um rund 30 mμ;

nach dem Eindampfen im Vakuum und Aufnehmen des Rückstandes mit Pyridin oder Chloroform trat wieder das ursprüngliche Spektrum auf. Die Anlagerungsprodukte der beiden Porphyrine zeigten ein gegen Pyrroporphyrin nach Rot verschobenes Spektrum, ähnlich den Umsetzungsprodukten mit Cystein. Eine Isolierung obiger Acetale oder Halbacetale konnte wegen ihrer Labilität bis jetzt noch nicht erreicht werden. Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

Versuche.

Chlorierung von Phylloporphyrin.

300 mg Phylloporphyrin werden in 75 ccm 20-proc. Salzsäure gelöst und tropfenweise mit Perhydrol versetzt, bis Farbumschlag nach Grün eintritt und eine entnommene spektroskopische Probe Rotverschiebung zeigt. Im sauren Spektrum tritt dabei eine neue Rotbande auf. Man unterbricht dann die Reaktion durch Eingießen in Wasser und treibt in Äther. Mit 1-proc. Salzsäure wird die Hauptmenge ausgezogen und in frischen Äther überführt. Nach dem Neutralwaschen verestert man mit Diazomethan und dampft den Äther ein. Der Rückstand wird in Chloroform gelöst und über Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus Chloroform-Methanol erfolgt Krystallisation in verfilzten Nadeln vom Schmelzp. 211°. Zur Analyse wird dreimal aus Aceton-Methanol umkrystallisiert.

3,834 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. getr.): 0,620 ccm $^n/_{100}$-$AgNO_3$. — 3,389 mg Subst.: 0,288 ccm $^n/_{50}$-KSCN.

$C_{33}H_{37}O_2N_4Cl$ (556,8) Ber. Cl 6,37 OCH_3 5,56 Gef. Cl 5,73 OCH_3 5,27.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. $\underbrace{634{,}1—628{,}9}_{631{,}5}$; Schatten bei 602; II. $\underbrace{590{,}5—582{,}5}_{586{,}0}$..578,6;

III. $\underbrace{544{,}8—530{,}9}_{537{,}8}$; IV. $\underbrace{522{,}2—489{,}4}_{505{,}8}$; End-Abs. 442.

Reihenfolge der Intensitäten: IV, II, III, I.

Gegen Phylloporphyrin nach Rot verschoben.

Aus dem Restäther kann mit 3-proc. Salzsäure ein weiteres Chlorierungsprodukt extrahiert werden, das nach chromato-

graphischer Reinigung über Aluminiumoxyd in schräg abgeschnittenen Prismen vom Schmelzp. 205° krystallisiert.

Zur Analyse wird dreimal aus Aceton–Methanol umkrystallisiert.

3,523 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. getr.): 0,676 ccm $^n/_{100}$-$AgNO_3$ 3,868 mg Subst.: 0,336 ccm $^n/_{50}$-KSCN.

$C_{33}H_{37}O_2N_4Cl$ (556,8) Ber. Cl 6,37 OCH_3 5,56 Gef. Cl 6,80 OCH_3 5,39.

Spektrum in Pyridin–Äther:

I. 643,3; II. 595,8...587,8—582,0; 584,7 III. 544,4—538,5; 541,3

IV. 519,6—496,1; 507,6 End-Abs. 442.

Reihenfolge der Intensitäten: IV, II, III, I.

Gegen den Chlorkörper der ersten Fraktion weiter nach Rot verschoben, Bande II ist verstärkt. Der Mischschmelzpunkt mit dem Chlorkörper vom Schmelzp. 211° gibt keine Depression (208°).

Der gleiche Körper war schon früher in der Dissertation W. Klendauer[1]) beschrieben. Der Schmelzpunkt des Präparats lag bei 204° und gab mit dem obigen keine Depression. Die Analysenzahlen waren folgende:

4,388 mg Subst. (bei 75° i. Hochv. getr.): 11,404 mg CO_2, 2,679 mg H_2O. — 3,679 mg Subst.: 0,335 ccm N_2 (24°, 723 mm). — 3,772 mg Subst.: 1,722 mg AgJ. — 3,082 mg Subst.: 0,720 ccm NaOH.

$C_{33}H_{37}O_2N_4Cl$ (556,8)

Ber.	C 71,13	H 6,68	N 10,07	OCH_3 5,56	Cl 6,37
Gef.	„ 70,88	„ 6,83	„ 9,96	„ 6,03	„ 8,09.

Bei dieser Gelegenheit sei auch aus obiger Dissertation[1]) noch die Darstellung von *Mesophyllochlorin-häminester* nachgetragen.

200 mg Mesophyllochlorin-methylester einmal chromatographiert (Porphyrin-frei) werden in wenig Eisessig gelöst und mit einer Lösung Ferro-acetat, wie üblich zubereitet, versetzt. Dann wird nur kurz erwärmt, denn es tritt leicht Dehydrierung ein. Über Nacht krystallisiert das Eisenkomplexsalz in rötlich-violetten Platten aus. Schmelzpunkt über 300°.

3,894 mg Subst. (bei 80° i. Hochv. getr.): 11,444 mg CO_2, 2,673 mg H_2O; 0,658 mg Fe_2O_3. — 2,013 mg Subst.: 0,160 ccm N_2 (25°, 726 mm). — 3,536 mg Subst.: 1,168 mg AgCl.

---

[1]) Dissertation Wolfgang Klendauer, Technische Hochschule, München 1938.

$C_{33}H_{41}O_5N_4FeCl$ (617,0)

Ber. C 64,13 H 6,70 N 9,06 OCH_3 5,02 Fe 9,03
Gef. „ 63,78 „ 6,11 „ 9,02 „ 4,36 „ 9,40.

Spektrum in Pyridin:

I. 612,4—580,2 sehr verschwommen.

Nach Hydrazinhydrat-Zusatz:

I. $\underbrace{616{,}5—595{,}1}_{605{,}3}$; II. $\underbrace{560{,}5—550{,}0}_{555{,}3}$; Schatten bei 497,1—493,3;

End-Abs. 446,6.

Reihenfolge der Intensitäten: I, II; I sehr scharf und intensiv.

γ-Formylpyrroporphyrin-methylester-Eisensalz.

50 mg γ-Formylpyrroporphyrin-methylester werden in 100 ccm Eisessig heiß gelöst und eine heiße Lösung von Ferroacetat und etwas Kochsalz in Eisessig hinzufiltriert und kurz aufgekocht. Beim Erkalten der Lösung krystallisiert das Hämin in schönen quadratischen Blättchen aus. Zur Analyse wird aus Pyridin-Eisessig umkrystallisiert. Schmelzp. 305°.

4,266 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. getr.): 9,856 mg CO_2, 1,842 mg H_2O, 0,565 mg Fe_2O_3. — 4,936 mg Subst.: 0,415 ccm N_2 (25°, 725 mm).

$C_{33}H_{34}O_3N_4FeCl$ (625,6) Ber. C 63,30 H 5,48 N 8,96 Fe 8,93
Gef. „ 63,01 „ 4,78 „ 9,19 „ 10,15.

Spektrum in Pyridin + 1 Tropfen Hydrazinhydrat:

I. $\underbrace{638—581}_{609}$; II. $\underbrace{565—556}_{560{,}5}$; III. $\underbrace{539—527}_{533}$; End-Abs. 472.

Reihenfolge der Intensitäten: I, II, III. Das Spektrum ist sehr unscharf.

Versuch der Chlorindarstellung aus γ-Formylpyrroporphyrin-Eisensalz.

100 mg des Hämins werden in 25 ccm Butylalkohol aufgeschlämmt und in Wasserstoffatmosphäre mit 2 g Natrium zum Sieden erhitzt. Sobald fast alles Natrium unter Blaugrünfärbung des Gemisches in Lösung gegangen ist, zersetzt man den Rest durch Zugabe von Alkohol, läßt erkalten, und säuert unter ständigem Einleiten von Wasserstoff vorsichtig mit 10-proc. Salzsäure an. Die salzsaure Lösung wird in Äther getrieben und mehrmals mit Wasser gewaschen. Man extrahiert mit 15-proc. Salzsäure und oxydiert die entstandene Dihydroverbindung bei 45° mit alkoholischer Ferrichloridlösung. Dann wird erneut in Äther getrieben und das Chlorin mit 7-proc. Salzsäure fraktioniert. Das entstandene Chlorin ist spektroskopisch vollständig identisch mit synthetischem Mesopyrrochlorin, das aus Pyrrohämin nach der Butylatmethode dargestellt wird.

6-Brom-γ-Formyl-pyrroporphyrin-methylester.

100 mg γ-Formylpyrroporphyrin werden in 50 ccm Chloroform gelöst und tropfenweise unter Umschütteln mit 10 ccm einer 20-proc. Brom-Eisessig-Lösung versetzt. Man läßt eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen und gibt dann 75 ccm Aceton zu. Nach einer Stunde wird in 4 Liter Äther gegossen und mit viel Wasser gewaschen. Spuren von Ausgangsmaterial werden mit 4-proc. Salzsäure entfernt, das Bromierungsprodukt wird mit 8-proc. Salzsäure extrahiert und in frischen Äther überführt. Nach Neutralwaschen wird mit Diazomethan verestert. Der Bromkörper ist sehr schwer in Äther löslich und krystallisiert beim Einengen in feinen Nadeln von Schmelzp. 239° aus. Zur Analyse wird mit Aceton extrahiert und mit heißem Methanol zur Krystallisation gebracht. Nadeln vom Schmelzp. 241°.

4,303 mg Subst. (bei 90° i. Hochv. getr.): 0,487 ccm $^n/_{100}$-$AgNO_3$.

$C_{33}H_{35}O_3N_4Br$ (615,2) Ber. Br 12,99 Gef. Br 13,37.

Das Spektrum zeigt nicht mehr die breiten verwaschenen Banden des Ausgangsmaterials, sondern ist scharf ausgebildet.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. 630,7—623,8; 627,2 II. 586,5—569,5; 578,0 III. 549,6—535,4; 542,5

IV. 518,8—494,3; End-Abs. 445.

Reihenfolge der Intensitäten: IV, III, II, I.

6-Brom-γ-cyan-pyrroporphyrin-methylester.

50 mg γ-Cyanpyrroporphyrin werden in 50 ccm Chloroform gelöst und unter Umschütteln mit 5 ccm einer 20-proc. Brom-Eisessig-Lösung versetzt. Nach einer halben Stunde werden 50 ccm Aceton zugegeben und eine Stunde stehengelassen. Das Reaktionsprodukt gießt man dann in 4 Liter Äther und wäscht mit viel destilliertem Wasser aus. Mit 10-proc. Salzsäure wird etwa noch vorhandenes Ausgangsmaterial entfernt; der Bromkörper wird mit 15-proc. Salzsäure ausgezogen und in frischen Äther getrieben. Das Bromierungsprodukt ist in Äther äußerst schwer löslich und flockt sehr leicht aus. In der üblichen Weise verestert man mit Diazomethan und dampft rasch ab. Zur Analyse wird einmal mit Aceton aus der Hülse extrahiert und zweimal aus Pyridin-Methanol umkrystallisiert. Nadeln vom Schmelzp. 259°.

4,030 mg Subst. (bei 90° i. Hochv. getr.): 9,570 mg CO_2, 1,995 mg H_2O. — 3,621 mg Subst.: 0,364 ccm N_2 (24°, 721 mm). — 2,485 mg Subst.: 0,420 ccm $^n/_{100}$-$AgNO_3$.

$C_{33}H_{34}O_2N_5Br$ (612,2)	Ber.	C 64,69	H 5,60	N 11,44	Br 13,05
	Gef.	„ 64,76	„ 5,54	„ 10,96	„ 13,54.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. 640,0—631,5; (635,7) II. 593,2—576,3; (584,7) III. 561,5—549,6; (555,5)

IV. 525,0—510,6; End-Abs. 441.

Reihenfolge der Intensitäten: I, III, IV, II.

6-γ-Dicyan-pyrroporphyrin-methylester.

50 mg 6-Brom-γ-cyan-pyrroporphyrin werden in 25 ccm Chinolin gelöst und nach Zugabe einer Spatelspitze Kupfercyanür 45 Minuten auf dem Sandbad zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch in verdünnte Salzsäure gegossen, wobei das Kupfersalz ausflockt. Nach dem Abfiltrieren und Trocknen entkupfert man unter Eiskühlung mit konz. Schwefelsäure und gießt dann auf Eis. Nach Verdünnen der schwefelsauren Lösung treibt man in viel Äther. Mit 12-proc. Salzsäure wird γ-Cyanpyrroporphyrin ausgezogen und dann das Dinitril mit 18-proc. Salzsäure extrahiert. Man treibt in frischen Äther, wäscht mit destilliertem Wasser und verestert mit Diazomethan. Das Dinitril besitzt prachtvoll violette Ätherfarbe und ist in Äther äußerst schwer löslich. Beim Einengen der ätherischen Lösung krystallisiert das Porphyrin in feinen Nädelchen aus. Zur Analyse wird mehrmals aus Pyridin-Methanol umkrystallisiert. Schmelzp. 258°.

4,498 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. getr.): 11,891 mg CO_2, 2,390 mg H_2O. — 3,085 mg Subst.: 0,408 ccm N_2 (22°, 710 mm).

$C_{34}H_{34}O_2N_6$ (558,3) Ber. C 73,08 H 6,14 N 15,05
Gef. „ 72,49 „ 5,98 „ 14,50.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. 640,9—634,4; (637,6) Schatten bei 611,5;

II. 593,3—585,9 (589,6) ... 583,3—580,7 (582,0) (zweigliedrig); III. 571,0—560,5; (565,7)

IV. 523 schwach; End-Abs. bei 450.

Reihenfolge der Intensitäten: III, I, II, IV.

Gegen das Ausgangsmaterial ist geringe Rotverschiebung eingetreten; Bande III ist verstärkt.

Verseifung. 10 mg des Dinitrils werden in 20 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und bei Zimmertemperatur 3 Tage stehengelassen. Sobald

das charakteristische Spektrum des Dinitrils verschwunden ist, gießt man auf Eis und treibt mit Natronlauge in Äther. Das Reaktionsprodukt kann mit 0,2-proc. Salzsäure fraktioniert werden. Das Spektrum ist gegen Rhodoporphyrin-γ-carbonsäure ganz schwach nach Blau verschoben.

Spektrum in Pyridin–Äther:

I. 640,0—632,1 (636,0); II. 593,0—578,6 (585,8); III. 557,3—542,6 (549,8);
IV. 528,9—503,5; End-Abs. bei 477.
Reihenfolge der Intensitäten: IV, III, II, I.

γ-(ω-Dicyan)-vinyl-pyrroporphyrin-methylester.

200 mg γ-Formylpyrroporphyrin-methylester werden in 20 ccm Pyridin gelöst und mit 2 g Malodinitril 4—5 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann gibt man in 4 Liter Äther und wäscht mit verdünnter Salzsäure das Pyridin aus. Mit 7-proc. Salzsäure wird das Anlagerungsprodukt entzogen und in frischen Äther getrieben. Die Ätherfarbe ist rotbraun. Nach dem Neutralwaschen wird mit Diazomethan nachverestert und der Äther eingeengt, wobei das in Äther schwer lösliche Kondensationsprodukt ausfällt. Zur Analyse wird dreimal mit Aceton extrahiert und mit heißem Methanol zur Krystallisation gebracht. Große, vielfach gekreuzte Stäbchen vom Schmelzp. 272°. Ausbeute 80—85 Proc.

4,036 mg Subst. (bei 90° i. Hochv. getr.): 10,891 mg CO_2, 2,159 mg H_2O. — 3,262 mg Subst.: 0,431 ccm N_2 (24°, 726 mm). — 3,502 mg Subst.: 1,469 mg AgJ.

$C_{36}H_{36}O_2N_6$ (584,3)	Ber.	C 73,93	H 6,20	N 14,38	OCH_3 5,31	
	Gef.	„ 73,60	„ 5,99	„ 14,51	„ 5,54.	

Spektroskopisch besteht Identität mit Pyrroporphyrin-γ-(α-cyan)-acrylsäure.

Zinkkomplexsalz. 200 mg des Porphyrins werden in der eben ausreichenden Menge Chloroform heiß gelöst und dazu eine heiße Lösung von Zinkacetat in Methanol filtriert. Auf dem Wasserbad wird die Hauptmenge des Chloroforms verjagt und mit siedendem Methanol versetzt, worauf das Zinkkomplexsalz in rautenförmigen Blättchen auskrystallisiert. Zur Analyse wird dreimal mit Aceton aus der Hülse extrahiert. Aus Aceton hellrote verfilzte Nädelchen vom Schmelzp. 310°.

4,464 mg Subst. (bei 90° i. Hochv. getr.): 10,916 mg CO_2, 2,038 mg H_2O, 0,562 mg ZnO. — 4,010 mg Subst.: 0,461 ccm N_2 (20°, 723 mm).

$C_{36}H_{34}O_2N_6Zn$ (647,7)	Ber.	C 66,70	H 5,29	N 12,98	Zn 10,03	
	Gef.	„ 66,69	„ 5,11	„ 12,74	„ 10,12.	

Spektrum in Pyridin–Äther:

I. $\underbrace{645{,}2—605{,}5\ldots588{,}0}_{623{,}8}$; II. $\underbrace{566{,}5—547{,}0}_{556{,}8}$; End-Abs. 484.

Reihenfolge der Intensitäten: I, II.

Sehr verwaschenes Spektrum.

Chloroporphyrin e_5 aus Phäophytin.

5 g Phäophytin (a + b) werden in 100 ccm Aceton durch Extraktion aus der Hülse gelöst und mit einer Lösung von 25 g Ätzkali in 100 ccm Methanol 5 Minuten unter Rückfluß auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Dann gießt man in $^3/_4$ Liter Wasser und fällt das verseifte Produkt durch vorsichtiges Neutralisieren mit verdünnter Salzsäure aus. Das ausgeflockte Gemisch wird abgesaugt und getrocknet.

1 g des so gewonnenen Chlorin–Rhodin-Gemisches wird in 100 ccm Eisessig gelöst und nach Zusatz von 8 ccm Jodwasserstoffsäure 8 Minuten bei 55° auf dem Wasserbad erwärmt. Dann gibt man in 3 Liter Äther, wäscht den Eisessig mit verdünntem Ammoniak heraus und entfernt das Jod mit Thiosulfat. Mit 8-proc. Salzsäure wird das Chloroporphyrin e_5 ausgezogen und in frischen Äther getrieben. Nach dem Neutralwaschen wird eingeengt. Ausbeute 180—200 mg.

Kondensation von Chloroporphyrin e_5-dimethylester mit Malodinitril.

200 mg reiner Chloroporphyrin e_5-dimethylester werden in 25 ccm Pyridin gelöst und nach Zusatz von 2 g Malodinitril 4—5 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das verwaschene Spektrum des Ausgangsmaterials ist dann in ein scharfes gegen Chloroporphyrin e_5-Lacton nach Rot verschobenes Spektrum übergegangen. Man gibt in Äther und wäscht mit verdünnter Salzsäure pyridinfrei. Mit 7—8-proc. Salzsäure wird unverändertes Ausgangsmaterial entfernt, der Restäther gut gewaschen und eingeengt, wobei Krystallisation erfolgt. Zur Analyse wird mit Aceton extrahiert und mit heißem Methanol gefällt. Prismen vom Schmelzp. 200°.

3,086 mg Subst. (bei 90° i. Hochv. getr.): 8,022 mg CO_2, 1,792 mg H_2O. — 3,277 mg Subst.: 0,390 ccm N_2 (22°, 724 mm). — 3,303 mg Subst.: 0,286 ccm $^n/_{50}$-KSCN.

$C_{37}H_{36}O_4N_6$ (628,7)	Ber.	C 70,62	H 5,77	N 13,36	OCH_3 4,93
	Gef.	„ 70,90	„ 6,50	„ 13,12	„ 5,37.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. 653,9—645,9; 649,9 II. 612,1—591,6; 601,8 III. 583,4—572,8...569,7; 578,1

IV. 539,4—529,6 (sehr schwach); 534,5 End-Abs. 461.

Reihenfolge der Intensitäten: III, I, II, IV.

Gegen Chloroporphyrin e_5-Lakton nach Rot verschoben.

Rhodoporphyrin-γ-(ω-dicyan-vinyl)-dimethylester.

200 mg Chloroporphyrin e_5-dimethylester werden in 25 ccm Pyridin gelöst und nach Zusatz von 2 g Malodinitril 4—5 Tage stehengelassen. Dann gibt man in Äther und wäscht mit verdünnter Salzsäure das Pyridin und Malodinitril aus. Nicht umgesetztes Ausgangsmaterial wird mit 7-proc. Salzsäure entfernt und der restliche Äther neutral gewaschen. Dann verestert man mit Diazomethan, wobei das scharfe rotverschobene Spektrum in ein verwaschenes, vom Typ des Chloroporphyrin e_5-dimethylesters übergeht. Nach einer halben Stunde wird das überschüssige Diazomethan zerstört, neutral gewaschen und eingeengt. Es erfolgt Krystallisation in schön ausgebildeten schräg abgeschnittenen Prismen vom Schmelzp. 271—272°. Extraktionszahl 7—8.

Zur Analyse wird dreimal mit Aceton aus der Hülse extrahiert und mit heißem Methanol versetzt.

4,160 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. getr.): 10,640 mg CO_2, 2,073 mg H_2O. — 3,360 mg Subst.: 0,402 ccm N_2 (22°, 721 mm).

$C_{36}H_{38}O_4N_6$ (642,3)	Ber.	C 70,99	H 5,96	N 13,08
$C_{38}H_{40}O_5N_6$ (660,3)	,,	,, 69,06	,, 6,11	,, 12,73
	Gef.	,, 69,76	,, 5,58	,, 13,13.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I 658,1—638,2; 648,1 II. 597,0—578,0; 587,5 III. 560—547 (verwaschen); 553,5

IV. 525,5—500,0; End-Abs. 470.

Reihenfolge der Intensitäten: IV, II, I, III.

Gegen Chloroporphyrin e_5-dimethylester ganz schwach nach Rot verschoben.

γ-(ω-Dicyan)-äthyl-pyrroporphyrin-methylester.

100 mg Zinkkomplexsalz des Vinylesters (S. 170) werden in 30 ccm „Exluan" gelöst und mit 30 mg Platinoxyd in der Schüttelente hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird. Man filtriert vom Katalysator und gibt in Äther. Zur Zerstörung des Komplexsalzes wird mit 20-proc. Salzsäure durchgeschüttelt und sofort wieder in den Äther zurückgetrieben. Mit 1,5-proc. Salzsäure wird das hydrierte Produkt entzogen, in frischen Äther überführt, neutral gewaschen und mit Diazomethan verestert. Der Äther wird auf ein kleines Volumen eingeengt, wobei das hydrierte Produkt in schönen Wetzsteinen auskrystallisiert.

Zur Analyse wird dreimal mit Aceton extrahiert und mit heißem Methanol versetzt. Aus Aceton–Methanol erfolgt Krystallisation in Nadeln vom Schmelzp. 254—255°.

4,155 mg Subst. (bei 80° i. Hochv. getr.): 11,220 mg CO_2, 2,305 mg H_2O. — 3,853 mg Subst.: 0,487 ccm N_2 (20°, 723 mm).

$C_{36}H_{38}O_2N_6$ (586,3)	Ber.	C 73,68	H 6,53	N 14,34
	Gef.	„ 73,65	„ 6,21	„ 14,00.

Das γ-(ω-Dicyan)-äthyl-pyrroporphyrin ist spektroskopisch fast mit Phylloporphyrin identisch, nur Bande I ist etwas verstärkt.

Pyrroporphyrin-γ-propionsäure-dimethylester.

30 mg γ-(ω-Dicyan)-äthyl-pyrroporphyrinester werden in 15 ccm 20-proc. Salzsäure gelöst und 12 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Es wird in Äther getrieben, mit 0,3-proc. Salzsäure das Reaktionsprodukt ausgezogen und durch mehrmaliges Hin- und Hertreiben zwischen Äther und Salzsäure gereinigt. Nach Neutralwaschen mit destilliertem Wasser wird mit Diazomethan verestert. Beim Einengen des Äthers bis auf wenige ccm krystallisiert der Ester der Dipropionsäure in langen Nadeln aus. Zur Reinigung wird einmal mit Äther extrahiert. Schmelzp. 195°. Der Mischschmelzpunkt mit anders dargestelltem Material vom Schmelzp. 198° lag bei 195°.

γ-Oxyäthylpyrroporphyrin-methylester.

Zur Lösung von 1 g Magnesiumspänen in 6 g Methyljodid und absol. Äther läßt man rasch eine Lösung von 200 mg *freiem* γ-Formylpyrro-

porphyrin in wasserfreiem Pyridin und absol. Äther zutropfen und gießt das Reaktionsgemisch sofort in 2 Liter Äther. Durch Ausschütteln mit verdünnter Salzsäure wird der Grignard zersetzt und das gebildete Phyllin anschließend durch Stehenlassen in 15-proc. Salzsäure zerstört. Durch Neutralisieren wird in Äther getrieben und mit verdünntem Ammoniak die freie Carbonsäure ausgezogen. Der ammoniakalische Auszug wird durch vorsichtiges Neutralisieren mit Salzsäure in frischen Äther getrieben und mit 0,5-proc. Salzsäure fraktioniert. Nach dem Verestern mit Diazomethan wird der Äther auf kleines Volumen eingeengt und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Entwickelt wird mit Chloroform–Äther 1 : 4. Das Carbinol krystallisiert nach dem Chromatographieren aus Chloroform–Methanol in schön ausgebildeten Wetzsteinen. Zur Analyse wird dreimal mit Aceton extrahiert und mit heißem Methanol gefällt. Schmelzp. 227°.

3,819 mg Subst. (bei 80° i. Hochv. getr.): 10,320 mg CO_2, 2,330 mg H_2O. — 3,149 mg Subst.: 0,310 ccm N_2 (19°, 710 mm). — 3,192 mg Subst.: 1,504 mg AgJ.

$C_{34}H_{40}O_3N_4$ (552,3)	Ber.	C 73,87	H 7,30	N 10,15	OCH_3 5,62
	Gef.	„ 73,70	„ 6,83	„ 10,75	„ 6,23.

Das Spektrum ist mit dem von Phylloporphyrin identisch.

Nach dem Ausschütteln mit verdünntem Ammoniak verbleibt im Restäther ein alkaliunlösliches Porphyrin vom gleichen Spektrum. Es wird mit 0,5-proc. Salzsäure fraktioniert und durch mehrmaliges Hin- und Hertreiben zwischen Äther und Salzsäure gereinigt. Beim Eindampfen des Äthers krystallisiert der Farbstoff aus und wird durch dreimaliges Umkrystallisieren aus Aceton–Methanol in reinem Zustand gewonnen. Das Porphyrin krystallisiert in bräunlich durchscheinenden Blättchen vom Schmelzp. 248°.

4,076 mg Subst. (bei 80° i. Hochv. getr.): 11,334 mg CO_2, 2,618 mg H_2O. — 4,058 mg Subst.: 0,392 ccm N_2 (22°, 727 mm).

$C_{35}H_{44}O_2N_4$ (552,3)	Ber.	C 76,04	H 8,02	N 10,14
$C_{34}H_{40}O_2N_4$ (536,3)	Ber.	C 76,07	H 7,52	N 10,15
	Gef.	„ 75,84	„ 7,19	„ 10,69.

Zur *Benzoylierung wurden* 20 mg γ-Oxyäthylpyrroporphyrin in 10 ccm Pyridin gelöst und mit einigen Tropfen Benzoylchlorid über Nacht stehen gelassen. Dann wird in Äther getrieben, pyridinfrei gewaschen und mit 6-proc. Salzsäure der Benzoylkörper fraktioniert. Im Spektrum besteht Identität mit γ-Oxyäthylpyrroporphyrin.

Pyrroporphyrin-γ-Acrylsäure-dimethylester.

200 mg γ-(ω-Dicyan)-vinyl-pyrroporphyrin werden in 30 ccm 20-proc. Salzsäure 12 Stunden auf dem siedenden Wasserbad verseift und decarboxyliert. Man treibt in 3,5 Liter

Äther und entzieht die Acrylsäure mit 3-proc. Salzsäure. Die salzsauren Auszüge werden in frischen Äther getrieben, neutral gewaschen und mit Diazomethan verestert. Die Acrylsäure ist in Äther ziemlich schwer löslich und krystallisiert bereits während des Einengens der ätherischen Lösung aus. Ausbeute 130—140 mg.

Zur Analyse wird mit Aceton extrahiert und mit siedendem Methanol zur Krystallisation gebracht. Schön ausgebildete sechseckige Blättchen vom Schmelzp. 254°.

3,104 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. getr.): 8,347 mg CO_2, 1,825 mg H_2O. — 3,109 mg Subst.: 0,260 ccm N_2 (18°, 735 mm). — 3,100 mg Subst.: 0,543 ccm $^n/_{50}$-KSCN.

$C_{36}H_{40}O_4N_4$ (592,3) Ber. C 72,93 H 6,81 N 9,46 OCH_3 10,48
Gef. „ 72,46 „ 6,58 „ 9,49 „ 10,87.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. 653—637; II. 591—572; III. 554—537 (sehr verwaschen);
645 581,5 545

IV. 522—496; End-Abs. 465.
509

Reihenfolge der Intensitäten: IV, II, I, III.

Sehr unscharfes, verwaschenes Spektrum.

Die Pyrroporphyrin-γ-acrylsäure kann auf dieselbe Weise auch aus der Pyrroporphyrin-γ-(α-cyan)-acrylsäure erhalten werden.

D.E.E.-Anlagerungsprodukt. 10 mg „Acrylsäure" werden in 2 ccm Diazoessigester 8 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Dann gibt man in Äther, zerstört den überschüssigen Diazoessigester mit verdünnter Salzsäure und entzieht das Anlagerungsprodukt mit 3-proc. Salzsäure. Das Spektrum ist mit dem D.E.E.-Anlagerungsprodukt an Pyrroporphyrin-γ-(α-cyan)-acrylsäure identisch.

Einwirkung von Hydroxylamin auf Pyrroporphyrin-γ-acrylsäure.

100 mg „Acrylsäure" werden in 20 ccm Pyridin gelöst und nach Zusatz von 500 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 500 mg wasserfreier Soda auf dem Wasserbad erwärmt. Dabei verschwindet das verwaschene Spektrum der Acrylsäure und macht einem scharf ausgebildeten Spektrum vom Typ des Phylloporphyrins Platz. Nach einer Stunde ist die Reaktion beendet. Man gießt die Pyridinlösung in 2 Liter Äther,

wäscht das Pyridin mit 0,5-proc. Salzsäure aus und entzieht dann das Anlagerungsprodukt mit 2-proc. Salzsäure. Es wird sofort in frischen Äther überführt, säurefrei gewaschen und mit Diazomethan nachverestert. Beim Einengen des Äthers krystallisiert das Reaktionsprodukt in gelbbraun durchscheinenden Parallelogrammen und rautenförmigen Krystallen aus. Schmelzp. 247—248°. Nach chromatographischer Reinigung über Aluminiumoxyd stieg der Schmelzpunkt auf 260°.

Zur Analyse wird mit Aceton extrahiert und mit heißem Methanol gefällt. Schmelzp. 262°.

3,788 mg Subst. (bei 90° i. Hochv. getr.): 9,925 mg CO_2, 2,345 mg H_2O. — 2,718 mg Subst.: 0,327 ccm N_2 (27°, 713 mm).

$C_{34}H_{39}O_3N_5$ (565,3)	Ber.	C 72,17	H 6,95	N 12,39
$C_{33}H_{37}O_3N_5$ (551,3)	Ber.	C 71,83	H 6,76	N 12,70
	Gef.	„ 71,49	„ 6,93	„ 12,84.

Die Analysenwerte stimmen besser auf das Oxim des *γ-Formylpyrroporphyrins* als auf das ursprünglich erwartete Oxim des γ-Acetylpyrroporphyrins. Der Mischschmelzpunkt mit γ-Formyl-pyrroporphyrinmethylester-oxim vom Schmelzp. 271° lag bei 265°.

Pyrroporphyrin-γ-(β-oxypropionsäure)-dimethylester.

100 mg Pyrroporphyrin-γ-acrylsäure werden in 50 ccm Bromwasserstoff-Eisessig gelöst und während 24 Stunden in einer Ampulle auf 50° im Wasserbad erwärmt. Dann dampft man den Eisessig ab und nimmt den Rückstand mit 20-proc. Salzsäure auf. Zur vollständigen Hydrolyse läßt man mehrere Stunden in der Salzsäure stehen und treibt dann durch Neutralisieren in Äther. Mit 0,2-proc. Salzsäure wird die Oxypropionsäure ausgezogen und in frischen Äther überführt. Nach dem Neutralwaschen wird verestert und der Äther eingeengt. Auf Zusatz von Methanol tritt Krystallisation in lanzettförmigen Nadeln vom Schmelzp. 254° ein.

Zur Analyse wird dreimal mit Aceton extrahiert und mit heißem Methanol gefällt, wobei der Schmelzpunkt auf 259—260° steigt.

3,966 mg Subst. (bei 90° i. Hochv. getr.): 10,372 mg CO_2, 2,408 mg H_2O. — 4,028 mg Subst.: 0,646 ccm $^n/_{50}$-KSCN.

$C_{36}H_{42}O_5N_4$ (610,3)	Ber.	C 70,79	H 6,61	OCH_3 10,30
	Gef.	„ 71,32	„ 6,79	„ 9,95.

Spektrum in Pyridin–Äther:

I. 634,0—627,2; 630,6 II. 590,0—572,0; 581,0 III. 544,2—533,9; 539,0

IV. 520,7—489,5; 505,1 End-Abs. 453.

Reihenfolge der Intensitäten: IV, II, III, I.

Benzoylierung. 15 mg Oxypropionsäure werden in 10 ccm Pyridin gelöst und mit einigen Tropfen Benzoylchlorid mehrere Stunden stehengelassen. Dann wird in Äther getrieben, das Pyridin ausgewaschen und mit 6-proc. Salzsäure die Benzoylverbindung extrahiert.

Spektrum in Pyridin–Äther:

I. 656,9—637,1; 647,0 II. 606,2...598,1—581,5; 589,8 III. 565,3—545,9; 555,6 (sehr schwach); IV. 534,0—496,1; 515,0 End-Abs. 477.

Reihenfolge der Intensitäten: IV, II, I, III.

Umsetzung von γ-Formylpyrroporphyrin mit methylalkoholischem Kali.

150 mg γ-Formylpyrroporphyrin-methylester werden in 30 ccm Pyridin heiß gelöst und mit 50 ccm 3-proc. methylalkoholischem Kali 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dieser Zeit wird in Äther gegeben und mit verdünnter Salzsäure das Pyridin ausgewaschen. Mit 1-proc. Salzsäure wird ein Porphyrin ausgezogen, das spektroskopisch mit Pyrroporphyrin-γ-carbonsäure identisch ist. Es wird in frischen Äther übergeführt, verestert und eingeengt. Es krystallisiert in Wetzsteinen vom Schmelzp. 239—240° aus Aceton-Methanol und gibt mit *Pyrroporphyrin-γ-carbonsäure-dimethylester* vom Schmelzp. 241° einen Mischschmelzpunkt von 240°.

Nach Entnahme einer Zwischenfraktion mit 8-proc. Salzsäure wird mit 15-proc. Salzsäure das Hauptprodukt extrahiert. Die Salzsäurefarbe ist grün, die Ätherfarbe blau. Es wird in frischen Äther getrieben, neutral gewaschen und mit Diazomethan verestert. Zur Reinigung wird über Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei mit Chloroform–Äther 1 : 5 entwickelt wird. Aus Chloroform–Methanol erfolgt Krystallisation in Prismen vom Schmelzp. 275°.

Zur Analyse wird aus Pyridin-Methanol zweimal umkrystallisiert. Schmelzp. 276°.

4,705 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. getr.): 12,725 mg CO_2, 2,664 mg H_2O. — 3,425 mg Subst.: 0,324 ccm N_2 (19°, 726 mm). — 3,383 mg Subst.: 0,306 ccm $^n/_{50}$-KSCN.

$C_{33}H_{34}O_3N_4$ (534,3)	Ber.	C 74,11	H 6,42	N 10,49	OCH_3	5,81
	Gef.	„ 73,76	„ 6,34	„ 10,56	„	5,61.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. 690,2—653,5; II. 624,4—607,8...602,9; III. 579,8...573,5—558,1;
671,8 616,1 565,8

IV. 543,6—520,0; V. 506—490 (sehr schwach); End-Abs. 450.
531,8 498

Reihenfolge der Intensitäten: I, III, II, IV, V.

Zinksalz von 6-Formylphylloporphyrinester. 50 mg des Esters werden in wenig Chloroform gelöst und mit einer heißen Lösung von Zinkacetat in Methanol kurz aufgekocht. Beim Verjagen des überschüssigen Chloroforms krystallisiert das Zinkkomplexsalz in hellroten, dicht verfilzten Nädelchen aus. Zur Analyse wird dreimal mit Aceton aus der Hülse extrahiert. Schmelzp. 235°.

3,782 mg Subst. (bei 90° i. Hochv. getr.): 9,296 mg CO_2, 2,030 mg H_2O, 0,510 mg ZnO. — 3,293 mg Subst.: 0,262 ccm N_2 (22°, 719 mm). — 3,430 mg Subst.: 1,303 mg AgJ.

$C_{34}H_{36}N_4O_3Zn$ (613,7)

Ber.	C 66,48	H 5,91	N 9,13	OCH_3 5,06	Zn 10,65
Gef.	„ 67,04	„ 6,01	„ 8,71	„ 5,02	„ 10,78.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. 635,3—602,7; II. 588,4—550,6; End-Abs. 470.
619,0 569,5

Reihenfolge der Intensitäten: I, II.

Versuch der Oxoreaktion beim 6-Formylphylloporphyrin.

30 mg 6-Formylphylloporphyrin werden in 30 ccm Eisessig gelöst, dazu gibt man 20 ccm mit HCl gesättigten Eisessig und einige Tropfen farblose Jodwasserstoffsäure. Dann wird ein trockener Luftstrom durch die Lösung gesaugt. In Abständen von 20 Minuten werden noch zweimal einige Tropfen Jodwasserstoffsäure zugesetzt. Nach 4 Stunden wird in Äther übergeführt und Eisessig und Jod ausgewaschen. Das Reak-

tionsprodukt wird mit 3-proc. Salzsäure fraktioniert. Nach dem Verestern mit Diazomethan wird eingeengt und mit heißem Methanol versetzt, wobei Krystallisation eintritt. Das Porphyrin krystallisiert in hellroten verfilzten Nadeln aus Aceton–Methanol. Schmelzp. 215°. Spektroskopisch besteht Identität mit *9-Methoxy-desoxophyllerythrin*. Der Mischschmelzpunkt mit diesem Material gibt keine Depression.

Phylloporphyrin-6-carbonsäureamid-methylester.

100 mg Phylloporphyrin-6-nitril-methylester werden in 25 ccm konz. Schwefelsäure 5 Stunden bei 60—70° auf dem Wasserbad erwärmt. Dann gießt man auf Eis und flockt das Porphyrin mit Natriumacetat aus. Wegen der Schwerlöslichkeit der freien Säure in Äther wird das abfiltrierte und getrocknete Produkt mit methylalkoholischer Salzsäure verestert. Dann treibt man in Äther und entzieht mit 0,5-proc. Salzsäure das Säureamid. Es wird sofort in frischen Äther überführt und mit Diazomethan kurz nachverestert. Beim Einengen krystallisiert der Körper in hellroten Nädelchen aus. Zur Analyse wird dreimal mit Aceton extrahiert und mit siedendem Methanol versetzt. Kirschrote Nädelchen vom Schmelzp. 288° (Sintern bei 265°).

4,270 mg Subst. (bei 90° i. Hochv. getr.): 11,220 mg CO_2, 2,530 mg H_2O. — 4,473 mg Subst.: 0,506 ccm N_2 (20°, 711 mm). — 5,091 mg Subst.: 2,005 mg AgJ.

$C_{34}H_{39}O_3N_5$ (565,3)	Ber.	C 72,17	H 6,95	N 12,39	OCH_3	5,49
	Gef.	„ 71,66	„ 6,63	„ 12,33	„	5,22.

Spektrum in Pyridin–Äther:

I. $\underbrace{647{,}2—630{,}3}_{638{,}7}$; II. $\underbrace{592{,}0—573{,}2}_{582{,}6}$; III. $\underbrace{558{,}0—533{,}3}_{545{,}6}$;

IV. $\underbrace{521{,}4—499{,}6}_{510{,}0}$; End-Abs. 450.

Reihenfolge der Intensitäten: IV, III, II, I.

Gegen Chloroporphyrin e_4 ganz schwach nach Blau verschoben.

Rückwandlung des Amids in das Nitril. Einige mg des Säureamids werden in Essigsäureanhydrid unter Zusatz von etwas wasserfreiem Natriumacetat 2 Stunden auf dem Drahtnetz gekocht. Man gibt in Äther, wäscht säurefrei und entfernt mit 1-proc. Salzsäure Spuren von unverändertem Ausgangsmaterial. Mit 8-proc. Salzsäure wird ein Porphyrin ausgezogen, das spektroskopisch mit 6-Cyanphylloporphyrin identifiziert werden konnte.

Verseifung des Säureamids.

10 mg des Säureamids werden in 20-proc. Salzsäure 3 Stunden im Wasserbad auf 80° erwärmt. Dann wird in Äther getrieben. Mit 1-proc. Salzsäure läßt sich kein Ausgangsmaterial mehr ausziehen; mit 8-proc. Salzsäure kann das Reaktionsprodukt entzogen werden. Es ist spektroskopisch mit *Chloroporphyrin* e_5 vollkommen identisch. Durch 12-stündiges Verestern mit Diazomethan tritt das unscharfe Spektrum des Chloroporphyrin e_5-dimethylesters auf.

Umsetzung von Formylporphyrinen und Häminen mit Cystein-hydrochlorid.

1. *6-Formylpyrrohämin.* Einige Milligramm wurden in wenig Pyridin gelöst und mit einigen Körnchen Cysteinhydrochlorid 15 Minuten auf dem Wasserbad auf 75° erwärmt. Nach Zusatz von Hydrazinhydrat ist Blauverschiebung des Spektrums feststellbar.

Spektrum in Pyridin + Hydrazinhydrat:

I. $\underbrace{569{,}9—556{,}9}_{563{,}4}$...548,5; II. Schatten bei 530; End-Abs. 442.

Reihenfolge der Intensitäten: I, II.

2. *γ-Formylpyrrohämin.* In analoger Weise mit Cysteinhydrochlorid behandelt.

Spektrum in Pyridin + Hydrazinhydrat:

I. $\underbrace{568{,}4—555{,}8}_{562{,}1}$; II. $\underbrace{540{,}0—526{,}7}_{533{,}3}$; End-Abs. bei 490.

Reihenfolge der Intensitäten: I, II.

3. *6-Formylpyrroporphyrin.* Einige Milligramm des Porphyrins wurden in Pyridin gelöst und mit einigen Körnchen Cysteinhydrochlorid ungefähr 15 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Das Reaktionsprodukt kann mit 2-proc. Salzsäure fraktioniert werden. Beim mehrstündigen Stehen der Lösung bildet sich wieder das Ausgangsmaterial zurück.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. $\underbrace{639{,}2—634{,}3}_{636{,}7}$; II. $\underbrace{595{,}6—586{,}3}_{590{,}9}$...$\underbrace{583{,}2—579{,}7}_{581{,}4}$ (zweigliedrig);

III. $\underbrace{551{,}2—538{,}1}_{544{,}6}$; IV. $\underbrace{526{,}3—497{,}0}_{511{,}6}$; End-Abs. 461.

Reihenfolge der Intensitäten: IV, I, III, II.

Gegen Pyrroporphyrin nach Rot verschoben.

4. *γ-Formylpyrroporphyrin.* In der gleichen Weise mit Cystein umgesetzt.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. 665,2...647,0—642,3...631,6; II. 600,0...593,1—585,6...578,5;
644,6 589,3

III. 560,6—544,8; IV. 531,0—498,1; End-Abs. 470.
552,7 514,5

Reihenfolge der Intensitäten: IV, II, III, I.

Umsetzung von Formylporphyrinen mit salzsäurehaltigem Methanol.

1. *6-Formylpyrrohämin.* Einige Milligramm des Eisenkomplexsalzes werden in wenig Chloroform gelöst und mit 1-proc. methanolischer Salzsäure 10 Minuten bei Zimmertemperatur stehengelassen. Eine entnommene Probe wird mit Hydrazinhydrat versetzt.

Spektrum in Chloroform + Hydrazinhydrat:

I. 564,1—550,5; II. 534,4...529,7—523,9...515,0;
557,3 526,8

End-Abs. 443.

Reihenfolge der Intensitäten: I, II.

Dampft man i. V. zur Trockne ein und nimmt den Rückstand mit Chloroform auf, so ist nach Zusatz von Hydrazinhydrat wieder das Spektrum des Ausgangsmaterials zu beobachten.

2. *γ-Formylpyrrohämin.* Der Versuch wird in analoger Weise ausgeführt.

Spektrum in Chloroform + Hydrazinhydrat:

I. 572,7—554,6; II. 538,8—523,4; End-Abs. bei 456.
563,6 531,1

Reihenfolge der Intensitäten: I, II.

3. *6-Formylpyrroporphyrin.* Das Porphyrin wird in wenig Chloroform gelöst und mit 1-proc. salzsaurem Methanol 15 Minuten stehengelassen. Dann gibt man in Äther und wäscht mit Wasser aus.

Spektrum in Äther:

I. 638,1—632,6; II. 607,9 schwach; III. 592,1...582,3—578,1;
635,3 580,2

IV. 550,6...545,4—536,3...532,8; V. 511,9—482,8; End-Abs. 450.
540,8 497,3

Reihenfolge der Intensitäten: V, IV, I, III, II.

Gegen Pyrroporphyrin schwach nach Rot verschoben.

Beim Trocknen i. V. tritt wieder Umwandlung in das Ausgangsmaterial ein.

4. *γ-Formylpyrroporphyrin.* Das γ-Formylpyrroporphyrin reagiert in analoger Weise.

Spektrum in Äther:

I. 645,6—637,4; (641,5) II. 599,1—583,6; (591,3) III. 551,6—539,7; (545,6)
IV. 529,9—498,3; (514,1) End-Abs. 456.

Reihenfolge der Intensitäten: IV, III, I, II.

Gegen das Acetal von 6-Formylpyrroporphyrin gleichmäßig nach Rot verschoben.

Phäophorbid b-dimethylester.

a) *mit Cysteinhydrochlorid.* Spektrum in Pyridin–Äther:

I. 680,1—644,8...639,5; (662,4) II. 611,5—594,1; (602,8) III. 567,0—554,0; (560,5)
IV. 542,3—532,0; (537,1) V. 524,2—498,0; (501,1) End-Abs. 478,0.

Reihenfolge der Intensitäten: I, II, IV, V, III.

b) *mit Methanol–Salzsäure.* Spektrum in Äther:

I. 678,1—642,2; (660,1) II. 607,3—593,6; (600,4) III. 563,6—551,6; (557,6)
IV. 540,1—529,8; (534,9) V. 524,0—497,0; (510,5) End-Abs. 463,0.

Reihenfolge der Intensitäten: I, II, IV, III, V.

Rhodin g_1-trimethylester.

a) *mit Cysteinhydrochlorid.* Spektrum in Pyridin–Äther:

I. 677,2—640,9; (659,0) II. 610,3—592,6; (601,2) III. 568,6—547,6; (558,1)
IV. 540,3—495,9; (517,6) End-Abs. 456,0.

Reihenfolge der Intensitäten: I, IV, II, III.

b) *mit Methanol–Salzsäure.* Spektrum in Äther:

I. 675,1—639,8; (657,4) II. 607,5—591,0; (599,2) III. 567,6—548,4; (558,0)
IV. 539,0—524,4; (531,7) V. 516,5—490,7; (503,6) End-Abs. 455,0.

Reihenfolge der Intensitäten: I, V, II, IV, III.

2-Formyl-chlorin e_8-trimethylester.

a) *mit Cysteinhydrochlorid.* Spektrum in Pyridin-Äther:

I. 708,5—644,5; 676,5 II. 634,3—626,0; 630,1 III. 611,9—598,5; 605,2
IV. 556,5—539,4; 547,9 V. 529,7—523,1; 526,4 VI. 517,8—484,0; 500,9

End-Abs. 451.

Reihenfolge der Intensitäten: I, VI, IV, V, II, III.

b) *mit Methanol-Salzsäure.* Spektrum in Äther:

I. 675,0—643,7; 659,3 II. 632,6—625,8; 629,2 III. 601,8—596,9; 599,3
IV. 556,0—546,0; 551,0 V. 531,5—521,5; 526,0 VI. 510,6—482,7; 496,6

End-Abs. 445.

Reihenfolge der Intensitäten: I, VI, V, III, II, IV.

Über die Hydrierung von Vinyl- zu Mesoverbindungen mit Hydrazinhydrat[1]);

von *Hans Fischer* und *Heinz Gibian.*

(Eingelaufen am 23. Juli 1941.)

Vinylgruppen in Chlorinen und Porphyrinen werden durch katalytische Hydrierung unter verschiedensten Bedingungen leicht in Äthylgruppen überführt.

Die gleiche Reaktion gelingt, oft unter mildesten Bedingungen, mit Hydrazinhydrat in pyridinischer Lösung. Bei einfacheren Körpern, bei denen keine Nebenreaktionen eintreten, ist die Methode auch zur Darstellung geeignet, was bei Mangel an Edelmetallkatalysatoren von Bedeutung sein kann.

Wie schon in der 106. Mitteilung[2]) kurz bemerkt wurde, trat bei längerem Erwärmen von Purpurin 18, das die Vinyl-

[1]) 109. Mitteilung zur Kenntnis der Chlorophylle; 108. Mitteilung A. 548, 147 (1941).

[2]) H. Fischer und H. Gibian, A. 547, 219 (1941).

gruppe in 2-Stellung trägt, in Pyridin mit Hydrazinhydrat nach der anfänglichen starken Rotverschiebung des Spektrums („Hydrazon"-Bildung) wieder eine teilweise Rückverschiebung ein, und zwar genau bis an die Stelle des Mesohydrazons. Der entsprechende Effekt wurde bei Anwendung des Purpurin 18-hydrazons selbst beobachtet. Der neue Körper hatte annähernd noch den gleichen Stickstoffgehalt wie das Hydrazon, sein Zinkkomplexsalz ließ sich aber nicht mehr hydrieren im indifferenten Medium.

Die Erkennung der Art der erfolgten Reaktion wurde anfänglich dadurch erschwert, daß obiger Körper, wie aber auch das auf verschiedenen Wegen dargestellte Mesohydrazon, aus noch unbekanntem Grund stets eine positive DEE.-Reaktion ergibt.

Da ebenfalls das Oxim und das Methylimid des Purpurin 18 die Blauverschiebung des Spektrums bis auf die Stelle der Mesoverbindungen zeigten, diese Körper dann auch *keine DEE.-Reaktion* mehr gaben, war mit einiger Sicherheit anzunehmen, daß die Vinylgruppen doch tatsächlich hydriert worden waren. Da die genannten Körper keine Schmelzpunkte haben, konnten keine Mischschmelzproben gemacht werden. Zur Sicherstellung der Ergebnisse wurden daher etliche andere Körper untersucht. Der Erfolg war durchaus positiv.

Während Chlorin p_6-trimethylester-DEE. nicht reagierte, zeigte Chlorin p_6-trimethylester bereits bei Zimmertemperatur nach 12 Stunden oder bei 60° nach 3 Stunden das Mesospektrum und *keine DEE.-Reaktion* mehr. Mit konz. Schwefelsäure wurde das Mesopurpurin 18-Spektrum erhalten. Nach chromatographischer Reinigung an Aluminiumoxyd ergab das krystallisierte Reaktionsprodukt auf Mesochlorin p_6-trimethylester stimmende Analysenzahlen, hatte gleichen Schmelzpunkt wie ein Präparat anderer Darstellung und zeigte damit keine Depression. Als Nebenprodukt ließ sich von der Aluminiumoxydsäule noch ein spektroskopisch gleicher Körper eluieren, der jedoch die Salzsäurezahl $\simeq {}^1/_2$ hatte; nach Behandeln mit Benzoylchlorid stieg diese auf 4—5, spektroskopisch war wieder keine Veränderung eingetreten, jedoch ließ sich das Produkt jetzt mit Natronlauge aus dem Äther ausziehen. Dies alles spricht dafür, daß es sich bei dem

Nebenprodukt um ein *Meso-chlorin p_6-dimethylester-propionsäurehydrazid* handelte. Bei längerer Reaktionsdauer wird dieses zum Hauptprodukt.

In den folgenden Beispielen wurde nach Abdampfen von Pyridin und Hydrazinhydrat i. V. bei 50° mit methylalkoholischer Salzsäure über Nacht stehen gelassen und so dann Verseifung und Veresterung etwa nebenbei oder auch hauptsächlich entstandener Säurehydrazide erreicht. So konnten mit bis zu 80 Proc. Ausbeute aus Chlorin e_4-dimethylester, Isochlorin e_4-dimethylester, *freiem* (vgl. unten) Chlorin e_6 und Pyrophäophorbid a-methylester die entsprechenden Mesoester gut krystallisiert erhalten werden, die sämtlich stimmende Analysen und Schmelzpunkte ergaben. Reinigung erfolgte jeweils nur durch Chromatographie, auch zur Vermeidung der zeitraubenden und mit großen Ätherverlusten verbundenen Salzsäurefraktionierung. *Die DEE.-Reaktion war stets negativ.*

Im Falle des Meso-chlorin e_4-dimethylesters wurde nunmehr auch die bisher vermißte[1]) Schmelzpunktsdepression mit Chlorin e_4-dimethylester gefunden.

Meso-iso-chlorin e_4-dimethylester krystallisierte aus Äther mit Krystalläther: Die Substanz schmilzt unter dem Mikroskop bei 137° unter vorherigem Aufblähen, erstarrt alsbald wieder zu Nadeln, um bei 209° endgültig zu schmelzen. Die Analyse weist auf $^1/_4$ Mol Krystalläther hin. Aus Methanol wird sofort die hochschmelzende Form erhalten, in die auch die andere durch 12-stündiges Trocknen bei 110° im Hochv. übergeht.

Vom Meso-pyrophäophorbid a-methylester wurde das noch nicht beschriebene *Oxim* dargestellt, das wie das spektroskopisch gleiche, sich ebenso leicht bildende Hydrazon durch kurzdauerndes Kochen in 12-proc. HCl glatt zum Ausgangsmaterial wieder verseift wird. Das Spektrum des Oxims, identisch mit dem des Desvinyl-pyrophäophorbid a-oxims[2]), ist wie das des entsprechenden Vinylkörpers ein ausgesprochenes *Chlorin*spektrum, ganz analog, wie hier nochmals hervorgehoben sei[3]), auch bei den Oximen des (Meso) Phäophorbid a, stets wegen Ausschaltung des Einflusses der Carbonylgruppe im isocyclischen Ring.

Phäophorbid a reagierte mit Hydrazinhydrat wenig einheitlich. Es trat infolge Ringsprengung das Spektrum des Meso-chlorin e_6 auf. Die

[1]) H. Fischer und Lakatos, A. **506**, 157 (1933).

[2]) H. Fischer und A. Wunderer, A. **533**, 246 (1938).

[3]) Vgl. H. Fischer, J. Riedmair und J. Hasenkamp, A. **508**, 247, 248 (1934).

Salzsäurezahl des Hauptprodukts blieb jedoch, auch nach 8-tägigem Stehen in methanolischer Salzsäure, bei etwa 0,01 Proc. In benzoylierter Form (Extraktionszahl 7—8) gelang nach chromatographischer Reinigung die Krystallisation. Bezüglich der Konstitution dürfte es sich um die benzoylierte Mesoverbindung des schon früher beschriebenen[1]) Chlorin e_6-dimethylester-6-carbonsäurehydrazids handeln, welch letzteres, wie eine Probe zeigte, ebenfalls nicht verseift wird durch langdauernde Einwirkung von methanolischer Salzsäure.

Bei der Umsetzung von Hydrazinhydrat mit Chlorin e_6-*trimethylester* in Pyridin wurde nach Benzoylierung aus dem entsprechenden chromatographischen Elutionsanteil tatsächlich ein mit vorigem, nach Krystallaussehen, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt (stets 227°) identischer Körper erhalten. *Die DEE.-Reaktion war in beiden Fällen negativ, es war also bestimmt wieder die 2-Äthylgruppe gebildet worden.* Ringschluß zurück zum Mesophäophorbid a bei 8-tägigem Kochen in Pyridin mit Soda erfolgte wie bei dem Conradschen Hydrazid (a. a. O.) nicht, also auch keine Purpurinreaktion mit n-propanolischem Kali. — Die Schwerverseifbarkeit dieser 6-Carbonsäurehydrazide ist bemerkenswert.

Eintägige Einwirkung von Hydrazinhydrat in der Kälte auf eine pyridinische Lösung von Purpurin 7-trimethylester ergab den spektroskopisch gleichen Befund wie die auf Mesopurpurin 7. Es konnte ein prächtig krystallisierender Körper mit ausgesprochenem *Chlorin*spektrum erhalten werden, der *keine DEE.-Reaktion* mehr gab. Die Aufklärung seiner Konstitution ist in Bearbeitung.

Bei Verwendung von Chlorin p_6-dimethylester-carbonsäurepiperidid und -carbonsäuremethylamid erhält man dem spektroskopischen Befund nach glatt die Mesoverbindungen, in letzterem Falle allerdings unter gleichzeitigem Ringschluß zum Purpurin 18-Derivat[2]).

Bei der Übertragung der behandelten Reaktion auf Vinylporphyrine wurden entsprechende Resultate erzielt:

Vinyl-chloroporphyrin e_6-trimethylester zeigte nach einigen Stunden bei 80° Chloroporphyrin e_6-Spektrum.

Protoporphyrin ging schon bei Zimmertemperatur innerhalb 2 Tagen in *Meso*porphyrin über, das sich nach Veresterung bezüglich Krystallform, Salzsäurezahl, Schmelz- und Mischschmelzpunkt und Analyse mit Material anderer Darstellung als völlig identisch erwies.

Nach anfänglichen Schwierigkeiten gelang es dann auch, die Reaktion mit Hämin selbst durchzuführen.

---

[1]) H. Fischer und M. Conrad, A. 538, 153 (1939).

[2]) Vgl. hierzu H. Fischer und H. Gibian, A. 547, 219 (1941).

In Hydrazinhydrat gelöstes Hämin (Hämochromogenspektrum!) verfällt bei längerem Stehen unter Luftzutritt der Zerstörung bzw. Übergang in Gallenfarbstoffe. Überschichtet man jedoch mit Pyridin zwecks Luftabschluß, so erhält man nach etwa 3—4 Tagen bei Zimmertemperatur einwandfreies *Meso*hämochromogenspektrum, ebenso beim Kochen der Hydrazinlösung binnen $^1/_2$ Stunde. Nach Enteisenung mit z. B. konz. Schwefelsäure tritt Mesoporphyrinspektrum auf. *Die DEE.-Reaktion ist negativ.*

Zur Darstellung von Mesoporphyrin-dimethylester wurde die fertig gekochte (spektroskopische Kontrolle!) Mesohämochromogenlösung mit Methanol versetzt und bis zur Sättigung Chlorwasserstoff eingeleitet[1]). Nach Aufarbeiten wurde in 60-proc. Ausbeute analysenreines Material erhalten, das dem Schmelz- und Mischschmelzpunkt und der Analyse nach wieder einwandfrei als Mesoporphyrin-dimethylester identifiziert werden konnte. Es dürfte dies bei weitem die einfachste Methode zur Darstellung wenigstens kleinerer Mengen hiervon sein.

Um schließlich auch zum Mesohämin selbst zu gelangen, wurde die schnell abgekühlte Mesohämochromogenlösung in eiskalte, 5-proc. Salzsäure gegossen, mit Chloroform aufgenommen, zusammen mit Methanol eingeengt und ganz kurz Chlorwasserstoff eingeleitet. Fast momentan bereits fällt der Mesohäminester aus, manchmal schon schön krystallisiert; 80 Proc. Ausbeute an Rohprodukt. Nach chromatographischer Reinigung ergibt sich ein richtiger Schmelzpunkt (246° korr.), keine Depression mit Material anderer Darstellung und stimmende Analysenzahlen.

Beim Filtrieren der chloroformischen Lösung des Mesohäminesters durch Aluminiumoxyd tritt quantitativer Austausch der Cl- gegen OH-Ionen ein: die ablaufende Flüssigkeit zeigt das gegen Mesohämin völlig veränderte Spektrum des *Mesohämatins*, das dann beim Umkrystallisieren aus mit wenig konz. Salzsäure versetztem Eisessig momentan ersterem wieder Platz macht.

Natürlich versuchten wir diese Reaktion für die präparative Gewinnung des Mesohämins und Mesoporphyrins auszubauen. Dies gelang nicht, weil unverhältnismäßig große

[1]) H. Fischer u. H. Eckoldt, A. **544**, 148 (1940).

Mengen von Hydrazin notwendig sind, um bei größeren Ansätzen die Reduktion des Hämins durchzuführen, und zwar deshalb, weil Hämin wie auch andere Eisenkomplexsalze das Hydrazin katalytisch sehr energisch zerstören. (Im Fall des Protoporphyrins ist die Reaktion nicht von Interesse, da dieses selbst ja schwerer zugänglich ist wie Mesoporphyrin.) Auf einem derartigen Zerfall des Hydrazins beruht ja vielleicht auch die reduzierende Wirkung des Hydrazinhydrats auf Vinylgruppen des Porphyrinsystems, da es nicht gelang, einfache Pyrrole, wie z. B. 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol-3-acrylsäure oder 2,4-Dimethyl-3-vinyl-5-carbäthoxypyrrol, ebensowenig wie Zimtsäure und deren Äthylester an der Doppelbindung zu hydrieren, auch nicht bei Gegenwart von Hämin oder Kupferpulver als Katalysator. Andererseits konnte jedoch der Gallenfarbstoff Bilirubin mit dieser Methode glatt in Mesobilirubin überführt werden[1]).

Auch mit Hämoglobin schließlich läßt sich die besprochene Reaktion demonstrieren. Bei Zimmertemperatur nach etwa 3 Tagen, bei 100° nach 10—15 Minuten, ist mit einem Tropfen Rinderblut in 3 ccm Hydrazinhydrat und $^1/_2$ ccm Pyridin glatt die Blauverschiebung zum Mesohämochromogenspektrum zu beobachten. Enteisenung mit konz. Schwefelsäure ergibt wieder das Spektrum des Mesoporphyrins, was übrigens zugleich ein Beweis ist, daß nicht etwa Hämatohämin (spektroskopisch mit Mesohämin identisch) entstanden ist, da dieses gegen konz. Schwefelsäure nicht beständig ist.

Myoglobinlösungen zeigen erwartungsgemäß die entsprechende spektroskopische Veränderung, wie schon von anderer Seite beobachtet wurde, ohne daß jedoch eine Erklärung hierfür gegeben werden konnte[2]).

Versuche.

Mesopurpurin 18-methylester-hydrazon.

100 mg Purpurin 18-ester werden in 10 ccm Pyridin mit 1 ccm Hydrazinhydrat 6 Stunden auf 60—70° erwärmt, dann in Äther-Diazo-

[1]) H. Fischer, H. Plieninger u. O. Weißbarth, H. 268, 211 (1941).

[2]) E. Bechtold u. K. Pfeilsticker, Bio. Z. 307, 194 (1941).

methan gebracht, mit 3-proc. HCl eine Vorfraktion und mit 7—9-proc. die Hauptfraktion genommen. Zur Analyse wurde 4-mal mit Äther aus der Hülse extrahiert: Stäbchen, kein Schmelzpunkt bis 260°. Spektrum identisch mit Material anderer Darstellung[1]).

3,924 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. getr.): 2,188 mg H_2O, 9,811 mg CO_2. — 3,321 mg Subst.: 0,422 ccm N_2 (24°, 721 mm). — 3,040 mg Subst.: 1,407 mg AgJ.

$C_{34}H_{38}O_4N_6$ (594,4)	Ber.	C 68,65	H 6,44	N 14,14	OCH_3 5,22
	Gef.	„ 68,19	„ 6,24	„ 13,85	„ 6,11.

Zinkkomplexsalz. Darstellung und Spektrum wie a. a. O. beschrieben. Hydrierversuche in Eisessig/Platinoxyd und in Dioxan/Palladium führen nur zu Leukoverbindungen. Nach Reoxydation Spektrum des Ausgangsmaterials.

Mesopurpurin 18-methylester-oxim und -methylimid. Einige Milligramm Purpurin 18-ester-oxim oder -methylimid werden in wenig Pyridin gelöst mit etwas Hydrazinhydrat einige Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen oder etwa 3 Stunden auf 70° erwärmt: Es ergeben sich die Spektren der betreffenden Mesokörper. DEE.-Reaktion jeweils negativ.

Mesochlorin p_6-trimethylester.

100 mg Chlorin p_6-trimethylester werden in 7,5 ccm Pyridin mit 0,5 ccm Hydrazinhydrat über Nacht stehen gelassen oder 3 Stunden auf 60° erwärmt, dann wird in Äther überführt, ausgewaschen, eingeengt und aus Chloroform–Äther (1 : 4) an Al_2O_3 chromatographiert.

Der in oberster Schicht festgehaltene, aber mit Methanol eluierbare Anteil hat die Extraktionszahl $^1/_2$, ein Spektrum wie Mesochlorin p_6 und ist nach Benzoylierung (HCl-Zahl 4—5, Spektrum unverändert) mit NaOH ausziehbar: Mesochlorin p_6-dimethylester-propionsäurehydrazid bzw. -benzoylhydrazid.

Der Durchlauf krystallisiert beim Einengen und Zusatz von Ligroin in Drusen aus. Nach 3-maligem Umkrystallisieren aus Äther–Ligroin Schmelzp. 201°, keine Depression mit anderem Material, Spektrum wie dieses. DEE.-Reaktion negativ. Mit konz. Schwefelsäure wird Meso-purpurin 18-Spektrum erhalten.

3,595 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. getr.): 9,095 mg CO_2, 2,150 mg H_2O. — 2,962 mg Subst.: 0,229 ccm N_2 (24°, 725 mm).

$C_{36}H_{42}N_4O_6$ (626,4)	Ber.	C 68,97	H 6,76	N 8,94
	Gef.	„ 69,00	„ 6,69	„ 8,46.

[1]) H. Fischer u. H. Gibian, a. a. O.

Mesochlorin e_4-dimethylester.

100 mg Chlorin e_4-dimethylester werden in 6 ccm Pyridin und 2 ccm Hydrazin 3 Stunden auf 70° erwärmt, dann wird bei 50° i. V. zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit 100 ccm gesättigter methanolischer Salzsäure 1 Tag stehen gelassen. Nach Überführung in Äther wird ausgewaschen, eingeengt und mehrmals durch Al_2O_3 filtriert; bei weiterem Einengen setzt bereits in der Hitze Krystallisation ein.

Umkrystallisiert wird aus Äther–Methanol. Schmelzp. 150°, keine Depression mit Material anderer Darstellung. Spektrum wie dieses, DEE.-Reaktion negativ. Mischschmelzpunkt mit Chlorin e_4-dimethylester (Schmelzp. 170°) etwa 142—145°.

4,559 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. getr.): 0,420 ccm N_2 (31°, 710 mm). — 4,099 mg Subst.: 0,708 ccm $^n/_{50}$-KSCN.

$C_{35}H_{42}N_4O_4$ (582,4)	Ber.	N 9,62	OCH_3	10,65
	Gef.	„ 9,66	„	10,89.

Meso-isochlorin e_4-dimethylester.

Ansatz wie beim Chlorin e_4 beschrieben. Aus Aceton–Methanol umkrystallisiert: Schmelzp. 199°, keine Depression mit Material anderer Darstellung. Spektrum wie dieses. DEE.-Reaktion negativ.

3,513 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. getr.): 0,294 ccm N_2 (22°, 718 mm). — 3,459 mg Subst.: 0,529 ccm $^n/_{50}$-KSCN.

$C_{35}H_{42}N_4O_4$ (582,4)	Ber.	N 9,62	OCH_3	10,65
	Gef.	„ 9,15	„	9,95.

Aus Äther umkrystallisiert und 12 Stunden bei 110° i. Hochv. getr., ergibt sich ein Schmelzpunkt von 199°, keine Depression mit anderem Material.

5,210 mg Subst.: 4,810 ccm N_2 (28°, 717 mm).

Ber. N 9,62 Gef. N 9,87.

Aus Äther umkrystallisiert, jedoch 6 Stdn. nur bei 40° i. Hochv. getr., ergibt sich ein Schmelzpunkt von 137°, danach wieder Krystallisation und erneutes Schmelzen bei 199° (209° in der Kofler-Apparatur). Gemischt mit obigem Material tritt Sintern ab 135°, Schmelzen bei 199° ein.

3,441 mg Subst.: 3,374 mg AgJ.

$C_{35}H_{42}N_4O_4 \cdot {}^1/_4 C_2H_5OC_2H_5$ (601,0)	$2OCH_3 + {}^1/_2 OC_2H_5$	Ber. als OCH_3 = 12,91 Gef. 12,96.

Mesochlorin e_6-trimethylester.

Ausgehend von *freiem* Chlorin e_6, Ansatz wie beim Chlorin e_4 und Isochlorin e_4 beschrieben. Umkrystallisiert wird aus Äther-Ligroin:

Schmelzp. 182°, keine Depression mit anderem Material, Spektrum wie dieses, DEE.-Reaktion negativ.

3,219 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. getr.): 0,258 ccm N_2 (26°, 722 mm). — 3,841 mg Subst.: 0,813 ccm $^n/_{50}$-KSCN.

$C_{37}H_{44}O_6N_4$ (640,4)	Ber.	N 8,75	OCH_3 14,53
	Gef.	„ 8,69	„ 14,42.

Meso-pyrophäophorbid a-methylester.

100 mg Pyrophäophorbid a-methylester werden in 4,5 ccm Pyridin mit 0,5 ccm Hydrazinhydrat 4 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen, die Lösung dann bei 40° i. V. zur Trockne eingedampft, mit 100 ccm Methanol versetzt und HCl bis zur Sättigung eingeleitet. Nach 1-tägigem Stehen wird in Äther gebracht, mit 5-proc. HCl eine Vorfraktion genommen, nach Neutralwaschen eingeengt, über Al_2O_3 filtriert und nochmals eingeengt. Bereits in der Hitze krystallisieren feinste Nadeln aus, die nach dem Umkrystallisieren aus Chloroform–Äther den Schmelzp. 232° haben, mit Material anderer Darstellung keine Schmelzpunktsdepression ergeben, gleiches Spektrum wie dieses haben und keine DEE.-Reaktion zeigen.

4,097 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. getr.): 0,377 ccm N_2 (18°, 711 mm). — 3,630 mg Subst.: 0,350 ccm $^n/_{50}$-KSCN.

$C_{34}H_{38}O_3N_4$ (550,3)	Ber.	N 10,18	OCH_3 5,64
	Gef.	„ 10,10	„ 5,98.

Oxim. Durch 10-minütiges Kochen in Pyridin mit Hydroxylaminhydrochlorid und Soda erhält man eine Lösung mit *ausgesprochenem Chlorinspektrum* (ebenso mit Hydrazin). Aufgearbeitet wird wie üblich über Äther, Extraktionszahl etwa 12. Nach chromatographischer Reinigung an Al_2O_3 (aus Äther) krystallisiert der Oximester aus Äther–Ligroin in Stäbchen aus, die bis 300° keinen Schmelzpunkt besitzen.

3,365 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. getr.): 0,367 ccm N_2 (18°, 708 mm).

$C_{34}H_{39}N_5O_3$ (565,3) Ber. N 12,39 Gef. N 11,92.

Spektrum in Äther (identisch mit dem des Desvinyl-pyrophäophorbid a-oxims):

I $\underbrace{672—648}_{660}$; Ia 630; II $\underbrace{608—598}_{603}$; III 552; IV 529; V $\underbrace{507—489}_{498}$;

End.-Abs. $\simeq$ 440.

Reihenfolge der Intensitäten: I, V, II, Ia, III bzw. IV.

Mit 12-proc. HCl (15 Minuten, 100°) wird das Spektrum des Ausgangsmaterials wieder erhalten.

Einwirkung von Hydrazinhydrat auf Phäophorbid a und Chlorin e_6-trimethylester.

100 mg *Phäophorbid a* werden in 5 ccm Pyridin und 2 ccm Hydrazinhydrat 6 Stunden auf 75° erwärmt, dann wird i. V. bis zur Trockne abgedampft, mit 40 ccm gesättigter methanolischer HCl 8 Tage stehengelassen und dann in Äther überführt. Das mit 0,01-proc. HCl extrahierbare Hauptprodukt zeigt das Spektrum des Mesochlorin e_6. Der Restäther enthält noch ziemliche Mengen nicht näher untersuchter Körper, die teils Meso e_6-, teils Mesophäophorbid a-ähnliches Spektrum besitzen. Versuche das Hydrazid zur Krystallisation zu bringen, mißlangen. Es wurde daher in absolutem Äther unter Zusatz von etwas Aceton über Nacht mit Benzoylchlorid stehen gelassen, dann mit $\simeq$ 7-proc. HCl umfraktioniert, nachverestert und an Al_2O_3 chromatographiert: die zuerst passierende schmale Schicht wird verworfen, der folgende, sehr breite Hauptstreifen kann mit sehr viel Äther eluiert werden. Der noch festhaftende, aber mit Äther–Methanol eluierbare Anteil zeigt ebenfalls Meso e_6-Spektrum.

Das Hauptprodukt krystallisiert aus dem stark eingeengten Äther bereits in der Hitze aus. Nach dem Umkrystallisieren aus Äther Schmelzpunkt 227°.

2,674 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. getr.): 0,277 ccm N_2 (26°, 721 mm). — 3,066 mg Subst.: 0,379 ccm $^n/_{50}$-KSCN.

$C_{43}H_{48}N_6O_6$ (744,4)	Ber.	N	11,29	OCH_3	8,33
	Gef.	,,	11,22	,,	7,79.

Die Analyse stimmt auf die Formel eines *Meso-chlorin e_6-dimethylester-6-carbonsäure-benzoylhydrazids*.

Der Körper ist mit Ätzalkali (nicht Ammoniak) aus Äther ausflockbar; 8-tägiges Kochen mit Pyridin–Soda ergibt keine spektrale Veränderung, daher auch Purpurinreaktion mit n-propanolischem Kali negativ. HJ–Eisessig (15 Minuten, 60°) führt zu einem mit Chloroporphyrin e_6 identischen Körper.

Bei einem Ansatz mit *Chlorin e_6-trimethylester*, der völlig analog dem mit Phäophorbid a verarbeitet wurde, krystallisierte aus dem entsprechenden chromatographischen Elutionsanteil ein Körper aus, der gleiche Krystallform (rechteckige Stäbchen), gleiche Salzsäurezahl und gleichen Schmelzpunkt wie obiges Benzoylhydrazid besaß und mit diesem keine Schmelzpunktsdepression ergab. Die DEE.-Reaktion war in beiden Fällen negativ.

Chlorin p_6-dimethylester-carbonsäure-piperidid und -methylamid mit Hydrazin.

Einige Milligramm des Piperidids bzw. Methylamids wurden in wenig Pyridin gelöst, mit etwas Hydrazinhydrat versetzt, 24 Stunden bei

20° oder etwa 4 Stunden bei 70° belassen: es ergab sich das Spektrum des Mesochlorin p_6-carbonsäurepiperidids bzw. das des Mesopurpurin 18-methylimids. DEE.-Reaktion jedesmal negativ.

Versuch mit Vinyl-chloroporphyrin e_6-trimethylester.

Einige Milligramm in wenig Pyridin mit Hydrazinhydrat 6 Stunden auf 80° erwärmt, ergeben das Spektrum des Chloroporphyrin e_6.

Mesoporphyrinester aus Protoporphyrin.

50 mg Protoporphyrin werden in 5 ccm Pyridin mit 0,5 ccm Hydrazinhydrat 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Abdampfen i. V. bei 50° bis zur Trockne wird mit 100 ccm methanolischer HCl versetzt. Nach 24 Stunden wird mittels Soda in Chloroform gebracht und nach Einengen 2-mal durch Al_2O_3 filtriert.

Zur Analyse wurde 3-mal aus Chloroform–Methanol umkrystallisiert. Ausbeute 50 Proc. Schmelz- und Mischschmelzp. 208°, DEE.-Reaktion negativ, Spektrum wie das von Material anderer Darstellung.

4,785 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. getr.): 0,406 ccm N_2 (26°, 726 mm). — 3,623 mg Subst.: 0,564 ccm $^n/_{50}$-KSCN.

$C_{36}H_{42}N_4O_4$ (594,4)	Ber.	N 9,43	OCH_3 10,44
	Gef.	„ 9,25	„ 10,10.

Mesoporphyrinester aus Hämin.

50 mg Hämin werden in 4 ccm Hydrazinhydrat und 1 ccm Pyridin so lange auf dem Drahtnetz erhitzt, bis reines Mesohämochromogenspektrum (Bande I = 550 mμ) zu sehen ist (etwa 1 Stunde). Nach Zugabe von 100 ccm Methanol wird HCl bis zur Sättigung eingeleitet und über Nacht stehen gelassen. Aufarbeitung wie oben. Schmelz- und Mischschmelzpunkt 208°, Ausbeute 60 Proc.

2,121 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. getr.): 0,192 ccm N_2 (27°, 713 mm). — 3,717 mg Subst.: 0,613 ccm $^n/_{50}$-KSCN.

$C_{36}H_{42}N_4O_4$ (594,4)	Ber.	N 9,43	OCH_3 10,44
	Gef.	„ 9,66	„ 10,40.

Mesohäminester aus Hämin.

10 mg Hämin in 2 ccm Hydrazinhydrat gelöst und mit Pyridin überschichtet, 4 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen, zeigen glatt Meso-hämochromogenspektrum. Nach Enteisenung mit konz. Schwefelsäure und Aufarbeiten über Chloroform erhält man nach Veresterung mit Diazomethan Mesoporphyrinester, der bereits roh bei 204° schmilzt. Mischschmelzp. 206° mit anderem Material vom Schmelzp. 209°.

Eine fertige Mesohämochromogenlösung (vgl. oben!) aus 200 mg Hämin wird schnell abgekühlt und in 200 ccm eiskalte 5-proc. Salzsäure gegossen. Man nimmt mit Chloroform auf (unter Zusatz von Methanol zur Vermeidung von Emulsionsbildung), wäscht mit 15-proc. Salzsäure, dann mit Wasser, engt ein, vertreibt das Chloroform mit Methanol und engt abermals auf ganz kleines Volumen ein. Dann wird etwa $^1/_2$ Minute HCl eingeleitet und über Nacht stehen gelassen. Der oft schon krystallisierte, sonst körnige Mesohäminester wird abgesaugt. Ausbeute 80 Proc.

Zur Analyse wird in Chloroform gelöst, durch Al_2O_3 filtriert (Auftreten von *Mesohämatinspektrum*!), eingeengt und mit wenig, einen Tropfen konz. Salzsäure enthaltendem Eisessig versetzt. Bereits in der Hitze beginnt die Krystallisation. Es wird noch 2-mal aus Chloroform–Eisessig/HCl umkrystallisiert. Schmelz- und Mischschmelzp. 246° (korr.).

3,195 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. getr.): 0,459 ccm $^n/_{50}$-KSCN.

$C_{36}H_{40}N_4O_4FeCl$ (683,6) Ber. OCH_3 9,03 Gef. OCH_3 8,91.

Hämoglobin und Hydrazinhydrat.

1,5 ccm Rinderblut werden mit 15 ccm Hydrazinhydrat und 3 ccm Pyridin (Hämochromogenspektrum: Bande I = 557 mμ!) 3 Tage bei Zimmertemperatur oder 2 Stunden bei 70° oder $^1/_4$ Stunde bei 100° belassen: quantitative Blauverschiebung des Spektrums (Bande I 550 mμ!). Nach Enteisenung mit konz. Schwefelsäure erhält man Mesoporphyrinspektrum.

[Mitteilungen aus dem Chemischen Institut der Universität Halle.]

(Eingelaufen am 10. Juli 1941.)

Zur Kenntnis der Kohlenhydrate XIII[1].

Die übermolekulare Konstitution der Cellulose (I);

von *Th. Lieser* und *Franz Fichtner*.

Mit 5 Figuren im Text.

Die makromolekulare Konstitution der Cellulose, wie der hochpolymeren organischen Naturstoffe überhaupt, steht heute dank den Arbeiten von Sponsler und Dore, Freudenberg, K. H. Meyer und Mark und besonders Staudinger mit Gewißheit fest. Ein anderes Problem der Cellulosechemie jedoch besteht unvermindert fort, die Frage, ob die Cellulosemakromoleküle immer die reagierenden Einheiten der Cellulose darstellen, oder ob über jene hinaus andere submikroskopische, jedoch übermolekulare Einheiten Reaktionen einzugehen vermögen. Diese Frage geht in Gestalt der sogenannten Micellartheorie bereits auf den Botaniker C. v. Nägeli um die Mitte des vergangenen Jahrhunderts zurück, der z. B. den folgenden Satz ausspricht: „Alle organisierten Körper zerfallen zuerst in die Micelle, wenn überhaupt eine Trennung in kleinste Teilchen möglich ist, und im allgemeinen sind von den organisierten Verbindungen bloß Micellarlösungen bekannt, die auf sehr verschiedene Weise erhalten werden."

Als die Erkenntnis vom makromolekularen Bau der Cellulose sich durchzusetzen begann, vereinigten K. H. Meyer und Mark diese mit der Nägelischen Micellartheorie[2]. Die beiden Autoren vertraten also die Ansicht, daß die Cellulosemicelle aus langen, von Natur aus zu Bündeln, Krystalliten, vereinigten Hauptvalenzketten bestehen, die infolge der

---

[1] XII. Mitteilung. Ann. 588, 110 (1939).

[2] Der Aufbau der hochpolymeren organischen Naturstoffe 1930.

zwischen den einzelnen Kettenmolekülen wirksamen Assoziationskräfte, Molkohäsionskräfte, einen festen Zusammenhalt besitzen. Über die Stärke dieser Micellarkräfte, darüber, ob und gegen welche Agenzien sie sich zu behaupten vermögen, kann bei dem derzeitigen Stande unserer Disziplin nichts Zuverlässiges ausgesagt werden. Meyer und Mark machten die Annahme[1]), daß in vielen Fällen Substanzen unterhalb einer gewissen Konzentration die Molkohäsion der Cellulosemicelle nicht zu überwinden vermögen, wohl aber bei Überschreiten dieser Konzentration. D. h. intermicellare, micellaroberflächliche Reaktionen und intramicellare, permutoide Reaktionen der Cellulose würden verlaufen in Abhängigkeit von der Konzentration der einwirkenden Agenzien. Die Lösung der Cellulose würde nach Meyer und Mark immer begleitet sein von intramicellarer Reaktionsweise. Für die letzte Anschauung tritt nachdrücklich auch Staudinger ein auf Grund seiner bekannten viscosimetrischen Befunde bei polymerhomologen und polymeranalogen Cellulosederivaten.

Beobachtungen, die wir im Laufe der Jahre beim Studium von löslichen Cellulosederivaten machten, veranlaßten uns, systematisch die an sich bekannten Umsetzungen der Cellulose in festem faserförmigen Zustand erneut nachzuprüfen und die Ergebnisse im Hinblick auf die übermolekulare Konstitution der Cellulose zu betrachten.

Die Reaktionsweise der Cellulose mit Alkalien wurde bereits früher studiert[2]). Im folgenden sind die Verhältnisse beschrieben, die bei der Umsetzung der Cellulose mit einigen starken Mineralsäuren angetroffen wurden.

Die Reaktionsweise der Cellulose mit Salpetersäure.

Die Umsetzung von etwa 70-proc. Salpetersäure mit Cellulose wurde zuerst von E. Knecht[3]) geprüft. Durch Eintragen von Cellulosefasern in Salpetersäure vom spezifischen Gewicht 1,415, Abpressen der überschüssigen Säure und folgendes Aufbewahren über Ätzkalk erhielt Knecht ein Produkt der ungefähren Zusammensetzung $C_6H_{10}O_5 \cdot HNO_3$. K. Hess

[1]) Z. B. a. a. O. S. 127.
[2]) Th. Lieser, L. Henrich u. F. Fichtner, Ann. 538, 99 (1939).
[3]) B. 37, 549 (1904).

und J. R. Katz[1]) sowie C. Trogus[2]) bestätigen später diese Zusammensetzung der Knechtschen Verbindung. Hingegen kam K. Andress[3]) zu dem annähernden Äquivalenzverhältnis $2C_6H_{10}O_5 : HNO_3$.

Wir bemühten uns zunächst, das Äquivalenzverhältnis von Cellulose zu Salpetersäure mit Sicherheit festzustellen. Daß es sich bei der Knechtschen Verbindung um eine Molekülverbindung handelt, kann keinem Zweifel unterliegen. Dann ist auch zu erwarten, daß sie instabiler Natur ist und bei der Flüchtigkeit der Salpetersäure leicht in ihre Komponenten zerfällt. Existenz und Zerfall von Additionsverbindungen stehen in Abhängigkeit von Temperatur und Druck. Dementsprechend war die Zusammensetzung der Knecht-Verbindung in Abhängigkeit von Temperatur und Druck zu prüfen. Es konnte sehr wohl sein, daß bei niederer Temperatur und hohem Druck, z. B. Atmosphärendruck, eine Verbindung mit höherem Salpetersäuregehalt existenzfähig ist, wie bei normaler Temperatur und vermindertem Druck.

In Ausführung aller Experimente bei mäßiger Temperatur ergab sich, daß eine Verbindung der annähernden Zusammensetzung $2C_6H_{10}O_5 \cdot HNO_3$ die größte Beständigkeit aufweist. Von den aufgenommenen Kurvenzügen, die die Abhängigkeit der Zusammensetzung der Knecht-Verbindung von Temperatur und Druck veranschaulichen, seien die folgenden wiedergegeben.

Aus diesen Befunden ergab sich, daß die Beständigkeit der Knecht-Verbindung mehr noch wie durch den Druck durch die Temperatur beeinflußt wird. Der Temperaturerniedrigung ist naturgemäß eine Grenze gesetzt, weil um 0° der Dampfdruck des in der Salpetersäure enthaltenen Wassers zu gering wird. Besonders schön kommt die Beständigkeit der Additionsverbindung etwa $2C_6H_{10}O_5 : HNO_3$ heraus, wenn man eine Temperatur von 4° und Atmosphärendruck wählt (vgl. Fig. 5).

Die noch bestehende Möglichkeit, daß außer Cellulose und Salpetersäure addiertes Wasser in der Knechtschen Ver-

[1]) Z. phys. Chem. **122**, 1433 (1926).
[2]) Cellulosechemie **15**, 105 (1934).
[3]) Ph. Ch. A. **136**, 280 (1928).

bindung enthalten ist, wurde durch einen besonderen Versuch ausgeschlossen.

Schließlich ergab die gewichtsanalytische Bestimmung der addierten Salpetersäure mittels Nitron, daß tatsächlich etwas

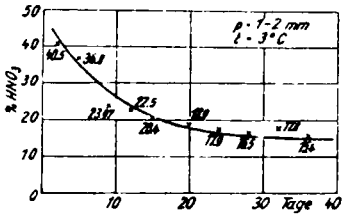


Fig. 1.

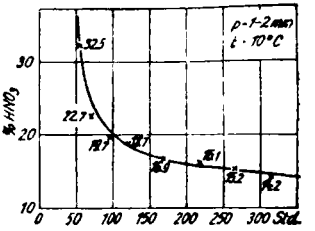


Fig. 3.

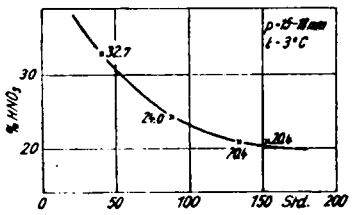


Fig. 2.

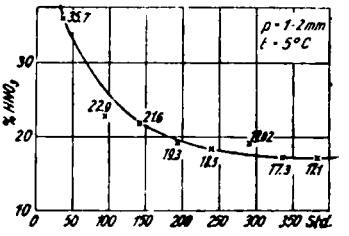


Fig. 4.

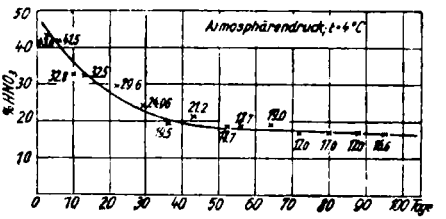


Fig. 5.

weniger Salpetersäure an die Cellulose gebunden ist, als durch Titration ermittelt. Das würde bedeuten, daß durch die Einwirkung der starken Salpetersäure eine geringe Menge Oxycellulose entstanden ist, die Alkali verbraucht.

In Zusammenfassung der angestellten Experimente möchten wir die folgende Auffassung von der Umsetzung der Cellulose mit Salpetersäure vom spezifischen Gewicht 1,42 vertreten.

Die Salpetersäure addiert sich an die micellare Oberfläche der Cellulose derart, daß die dort angeordneten Hydroxyle zwar grundsätzlich imstande sind, pro Hydroxyl 1 Mol HNO_3 zu addieren, daß diese maximalen Verbindungen aber sehr unbeständig sind und besonders unter der Wirkung des anwesenden Wassers leicht zerfallen. Am beständigsten ist die Pseudoverbindung der annähernden Zusammensetzung $2C_6H_{10}O_5 \cdot HNO_3$, die der Alkalicellulose analog ist und wie diese eine micellaroberflächliche Additionsverbindung darstellt.

Die Reaktionsweise der Cellulose mit Perchlorsäure.

Hier liegt eine Arbeit von K. Andress und L. Reinhardt[1]) vor, die fanden, daß bei einer Konzentration bis zu 9 n-$HClO_4$ pro $2C_6H_{10}O_5$ etwa 1 Mol $HClO_4$ aufgenommen wird.

Es war uns nicht möglich, die höchst diffizile Methode der von Andress und Reinhardt angewandten Differenztitration, bei der einige $^1/_{1000}$ ccm ausschlaggebend sind, zu überprüfen. In dem Bestreben, die Zusammensetzung der mit 9 n-$HClO_4$ entstehenden Celluloseverbindung zu erkennen, bedienten wir uns in Analogie zu unserer Arbeitsweise bei der Alkalicellulose[2]) einer im Falle der Perchlorsäure anwendbaren Auswaschmethode, darin bestehend, daß die überschüssige $HClO_4$ mittels Dioxan entfernt wird. Die auf diese Weise erhaltenen, beträchtlich schwankenden Werte lassen darauf schließen, daß die Pseudoverbindungen der Cellulose mit 9 n-Perchlorsäure derart zusammengesetzt sind, daß an 2—2,5 $C_6H_{10}O_5$-Reste 1 Mol $HClO_4$ addiert wird.

Es sei hier erwähnt, daß die im Falle der Perchlorsäure anwendbare Auswaschmethode mit Dioxan auch im Falle der Reaktionsweise der Cellulose mit Salpetersäure angewendet werden kann, nämlich dann, wenn die Hauptmenge des dissoziierend wirkenden Wassers bereits aus der Knecht-Verbindung entfernt ist.

---

[1]) Ph. Ch. A. **151**, 425 (1930).
[2]) Ann. **538**, 99 (1939).

Die Reaktionsweise der Cellulose mit sonstigen Säuren.

Bei der Prüfung der Reaktionsweise der Cellulose mit anderen starken Säuren gelangten wir nicht zu bestimmten Resultaten, offenbar weil die von uns angewandten Methoden bei der Labilität der zweifellos auch mit diesen Säuren gebildeten Additionsverbindungen untauglich waren. Wir experimentierten mit *Salzsäure*, *Schwefelsäure* und *Ameisensäure*.

Auch für die Umsetzung der Fasercellulose mit *Phosphorsäure* konnten wir kein neues experimentelles Material beibringen. Wir müssen uns daher für diese Säure auf das bereits von Champetier[1]) ermittelte Äquivalenzverhältnis $3C_6H_{10}O_5 : H_3PO_4$ verlassen.

Was nun die Folgerung aus den hier zusammengetragenen Befunden angeht, so scheinen sie sich dem folgenden Bild zu fügen: Alle starken Säuren addieren sich zunächst, wie die starken Basen, an die micellare Oberfläche der Cellulose, an die dort angeordneten Hydroxyle dergestalt, daß in Abhängigkeit von der Konzentration der Säure mehr oder weniger optimale Additionsverbindungen entstehen. Bei Überschreiten einer Grenzkonzentration tritt Auflösung der Faser und intermicellare, permutoide Reaktion ein.

Wenn dieses Bild zutrifft, so ist zu erwarten, daß eine micellaroberflächliche Addition der Säuren an die Cellulose abhängig ist vom Molvolumen der Säuren, in dem Sinne, daß kleinvolumige Säuren sich in höherem Verhältnis an die Cellulose zu addieren vermögen als großvolumige, wie das schon für die Umsetzung der Alkalien mit Cellulose gefordert wurde[2]). Denn die micellare Oberfläche ist kein fester Begriff, sie weist Spalten und Lücken auf und steht in Beziehung zum Reagenden, der um so besser zwischen den an der äußersten Micelloberfläche gelegenen Makromolekülen hindurchzudringen und zu den etwas tiefer gelegenen Hauptvalenzketten gelangen kann, je kleiner sein Volumen ist.

Tatsächlich addieren sich die Säuren an die Cellulose, wie die folgende Übersicht zeigt, nach ihren Molvolumina geordnet:

---

[1]) M. G. Champetier, C. r. **196**, 930 (1933).
[2]) A. **538**, 99 (1939).

	HNO_3	$HClO_4$	H_3PO_4
Mol.-Gewicht	63	100,5	98
Mol.-Volumen	41,4[1])	52,4[2])	56,7[3])

$\sim 2C_6H_{10}O_5 : HNO_3$; $\sim 2—2{,}5C_6H_{10}O_5 : HClO_4$; $\sim 3C_6H_{10}O_5 : H_3PO_4$.

Wir sehen in der Reaktionsweise der starken anorganischen Säuren mit der faserförmigen Cellulose einen weiteren Hinweis für die Bedeutung ihrer übermolekularen, ihrer micellaren Konstitution.

Beschreibung der Versuche.

Einwirkung von Salpetersäure auf Cellulose.

In zahlreichen Vorversuchen wurde zunächst der Einfluß der Celluloseart und der Salpetersäurekonzentration geprüft, sowie das allgemeine Verhalten der Cellulose-Salpetersäure-Verbindung gegen Druck und Temperatur.

Es wurde stets so verfahren, daß einige g lufttrockener Cellulose während 5—10 Minuten in die hundertfache Menge Salpetersäure von 0° getaucht und gelegentlich bewegt wurden. Das mehr oder weniger gequollene Produkt wurde auf einer Glasfritte unter Pressen stark abgesaugt und weiter durch Abpressen zwischen Filterpapier von anhaftender Säure möglichst befreit. Das mit Pinzetten rasch zerzupfte Präparat wurde in einem geräumigen Exsiccator über viel Kaliumhydroxyd bei verschiedenen Drucken und Temperaturen aufbewahrt. In bestimmten Zeitintervallen wurden Proben von 100—200 mg eingewogen, in viel Wasser gegeben und die durch Wasser abgespaltene Säure mit $^n/_{10}$-Natronlauge gegen Methylrot titriert.

Für die stöchiometrisch zusammengesetzten Additionsverbindungen aus Cellulose und Salpetersäure errechnen sich die folgenden HNO_3-Werte:

$2C_6H_{10}O_5 \cdot HNO_3$	: Mol.-Gew. 387	16,28 Proc.	HNO_3
$2C_6H_{10}O_5 \cdot 2HNO_3$	: „ 450	28,0 „	„
$2C_6H_{10}O_5 \cdot 3HNO_3$	: „ 513	36,84 „	„

Bei Verwendung von Salpetersäurelösungen, die ein geringeres spezifisches Gewicht haben als 1.4, wird das Auftreten einer einiger-

---

[1]) Berechnet aus der Dichte 1,5215 bei 15°. K. Mischtschenko, Zurnal prikladnoj Chim. (russ.) 2, 525 (1929).

[2]) Berechnet aus der Dichte 1,77 bei 20°. van Wyk, Z. a. Ch. 48, 42, 45 (1906).

[3]) Berechnet aus dem Dichtewert der I. C. T. (International Critical Tables, New York-London 1928).

maßen stabilen Additionsverbindung nicht beobachtet, kenntlich am schnellen Entweichen der an Cellulose adsorbierten Salpetersäure.

Der Einfluß der verwendeten Celluloseart macht sich allgemein dahin bemerkbar, daß Cellulose höheren Durchschnittspolymerisationsgrades die Salpetersäure fester gebunden enthält als niederpolymere Cellulose. Beispiel: Baumwolle, Linters und Watte wurden, wie oben beschrieben, der Einwirkung von Salpetersäure $d = 1{,}40$ unterworfen und über KOH bei 21° und 1—2 mm aufbewahrt.

	Stunden	Einwage	ccm $^n/_{10}$-NaOH	Proc. HNO_3
Linters	9	1,6864	9,53	35,60
	24	0,4767	0,81	10,70
	31	0,3814	0,54	8,92
Watte	9	0,2439	10,0	25,83
	24	0,1677	3,20	12,01
	31	0,0764	2,90	2,39

Einwirkung von Perchlorsäure auf Cellulose.

Versuchsanordnung: Einige 100 mg trockene Cellulose (gebl. Kardenband) wurden auf einem Schott-Filtertiegel mit der etwa 200-fachen Menge eiskalter Perchlorsäure (Merck) während einiger Minuten behandelt, scharf abgesaugt und nun so lange mit je 20 ccm reinen Dioxans jeweils 5 Minuten gewaschen, bis das mit 0,1 n-Lauge titrierte Dioxanfiltrat praktisch keine Säure mehr enthielt. Dann wurde die Cellulose–Perchlorsäure-Verbindung in Wasser gegeben und die abgespaltene Säure mit 0,1 n-Lauge gegen Methylrot titriert.

Einwage	Konzentr. der $HClO_4$	verbr. ccm $^n/_{10}$-NaOH	g $HClO_4$	Proc. $HClO_4$ bez. auf die Add.-Verb.
0,2575 g	70 Proc.	4,90	0,0493	16,07
0,1959 „	64 „	4,95	0,0498	20,25
0,1517 „	64 „	3,32	0,0334	18,04
0,2049 „	70 „	4,71	0,0473	18,77

Den nachstehend angegebenen stöchiometrischen Verhältnissen entsprechen die folgenden Werte:

$1\,C_6H_{10}O_5 : HClO_4$ 38,17 Proc. $HClO_4$
$2\,C_6H_{10}O_5 : HClO_4$ 23,95 „ $HClO_4$
$3\,C_6H_{10}O_5 : HClO_4$ 17,06 „ $HClO_4$.

Sonstige Versuche.

Es wurde versucht, die Cellulose–Salzsäure-Verbindung, die bei Einwirkung 38-proc. Salzsäure auf Fasercellulose entsteht, in der Weise zu ermitteln, daß die überschüssige Chlorwasserstoffsäure und Wasser bei verschiedenen Temperaturen und Drucken im Exsiccator über Kali entfernt wurde. Stets resultierte eine Cellulose, die kaum noch HCl enthielt. Die Cellulose–HCl-Verbindung ist demnach viel unbeständiger wie die Knecht-Verbindung.

Auf die Verbindungen der Cellulose mit starker zur Lösung nicht ausreichender Schwefelsäure und Ameisensäure wandten wir die gemäß Modellversuchen brauchbare Auswaschmethode mit Dioxan an. Auch hier entstanden nur Präparate mit wenigen Procent Säure.

Einwirkung von Dioxan auf die Knecht-Verbindung.

Kardenband wurde während 5 Minuten in viel Salpetersäure ($d = 1{,}42$) von 2° getaucht, scharf abgepreßt, zerzupft und im Kühlschrank bei 4° und Atmosphärendruck aufbewahrt. Von Zeit zu Zeit wurden je zwei Proben genommen, deren eine mit viel Wasser zersetzt und mit $^n/_{10}$-NaOH gegen Methylrot titriert wurde. Die andere Probe wurde mit je 20 ccm Dioxan jeweils 5 Minuten behandelt und stets abgesaugt, bis das Dioxanfiltrat, mit Wasser zersetzt, praktisch kein $^n/_{10}$-NaOH mehr verbrauchte. Die auf diese Weise ausgezogene Salpetersäure-Verbindung wurde mit Wasser zersetzt und gleichfalls mit $^n/_{10}$-NaOH gegen Methylrot titriert.

Nach 3 Tagen: 0,3615 g in Wasser: 24,8 ccm $^n/_{10}$-NaOH entspr. 43,2 Proc. HNO_3. — 0,5866 g in Dioxan: 44,97 ccm $^n/_{10}$-NaOH entspr. 47,29 Proc. HNO_3, und in Wasser 0,15 ccm $^n/_{10}$-NaOH entspr. 0,16 Proc. HNO_3.

Nach 10 Tagen: 0,2012 g in Wasser: 7,64 ccm $^n/_{10}$-NaOH entspr. 23,93 Proc. HNO_3. — 0,1657 g in Dioxan: 4,60 ccm $^n/_{10}$-NaOH entspr. 22,03 Proc. HNO_3 und in Wasser 1,72 ccm $^n/_{10}$-NaOH entspr. 6,54 Proc. HNO_3.

Nach 13 Tagen: 0,1920 g in Wasser: 6,32 ccm $^n/_{10}$-NaOH entspr. 20,74 Proc. HNO_3. — 0,1974 g in Dioxan: 3,95 ccm $^n/_{10}$-NaOH entspr. 12,61 Proc. HNO_3 und in Wasser 2,44 ccm $^n/_{10}$-NaOH entspr. 7,79 Proc. HNO_3.

Nach 17 Tagen: 0,1524 g in Wasser: 4,18 ccm $^n/_{10}$-NaOH entspr. 17,28 Proc. HNO_3. — 0,1111 g in Dioxan: 0,22 ccm $^n/_{10}$-NaOH entspr. 1,25 Proc. HNO_3 und in Wasser 2,73 ccm $^n/_{10}$-NaOH entspr. 15,48 Proc. HNO_3.

Zur Kenntnis der Kohlenhydrate XIV[1].

Die übermolekulare Reaktionsweise der Cellulose (II);

von *Th. Lieser* und *Rudolf Jaks*.

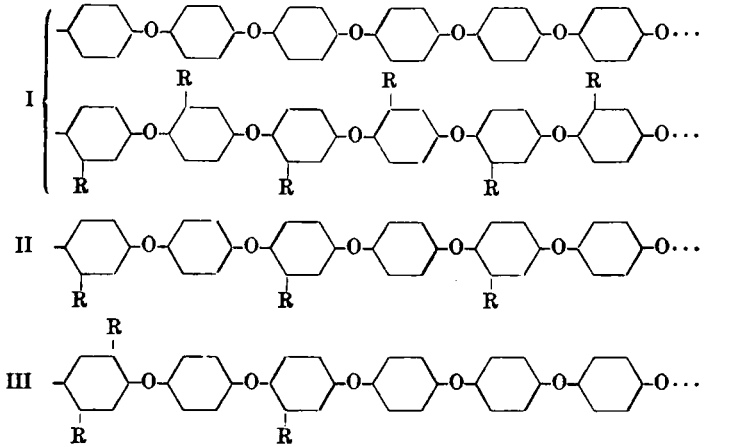
In der vorstehenden Mitteilung wurde die Reaktionsweise der Cellulose in faserförmigem Zustand mit starken anorganischen Säuren als micellare Oberflächenreaktion gedeutet. Ein exakter Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung konnte nicht erbracht werden, nur die Beziehungen zwischen Molvolumen der Agenden und Reaktionsverlauf ließen sich im Sinne unserer Deutung verwerten. Eben dies war auch bei der Deutung der Reaktionsweise der Fasercellulose mit starken anorganischen Alkalien der Fall[2]). Nunmehr gelang es, neue Experimente anzustellen, die eine zuverlässige Beweisführung für unsere Micellarthese darzustellen scheinen.

Die benutzte Reaktionsfolge bestand darin, daß die Alkalicellulose der Einwirkung von Alkylierungsmitteln ausgesetzt und die so erhaltene Methylcellulose dem acetolytischen Abbau unterworfen wurde. Die Methylierung der faserförmigen Alkalicellulose verläuft je nach den Reaktionsbedingungen so, daß mehr oder weniger hoch alkylierte Cellulosen erhalten werden, angefangen von niedrig methylierten Produkten über die nach K. Hess[3]) darstellbare „Hemimethyl-cellulose" und die „Tylosen", die pro $2\,C_6H_{10}O_5$ etwa $3\,OCH_3$ enthalten bis zu dem annähernden Trimethylat.

Für die „Hemimethyl-cellulose", ein Produkt des ungefähren durchschnittlichen Verhältnisses $2\,C_6H_{10}O_5 : OCH_3$ können wie bei dem seinerzeit aus Cellulose-xanthogenat erhaltenen Halbmethylat der Cellulose[4]) mehrere Konstitutionsmöglichkeiten ins Auge gefaßt werden: Die Anordnung der Methoxyle an der micellaren Oberfläche der Cellulose (I) ihre

[1]) XIII. Mitteilung vorstehend.
[2]) Th. Lieser, L. Henrich u. F. Fichtner, A. 538, 99 (1939).
[3]) K. Hess u. Mitarbeiter, A. 506, 293 (1933).
[4]) A. 488, 132 (1930).

annähernd gleichmäßige, d. h. alternierende Verteilung über die Hauptvalenzketten (II) und schließlich nach Staudinger und Zapf[1]) der Fall der unregelmäßigen Anordnung über die einzelnen Makromoleküle hinweg (III).



Gegen Fall II, wie auch gegen Fall III spricht eine allgemeine Erfahrung der Cellulosechemie, wonach die Glucosereste einer Hauptvalenzkette sich chemisch unterschiedslos verhalten.

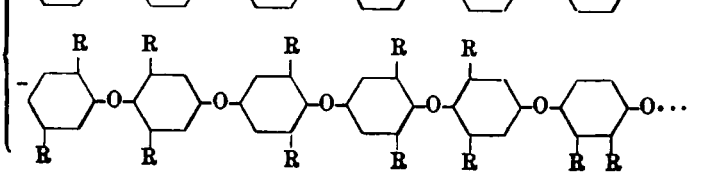
Der acetolytische Abbau läßt beim ersten und dritten Fall die Entstehung von *Cellobiose-octacetat* erwarten, beim zweiten Fall jedoch nicht. Das Experiment gestattete die Isolierung einer beträchtlichen Menge Cellobiose-octacetat. Diese Menge war größer als die Hälfte der bei Modellacetolysen von Cellulose unter vergleichbaren Bedingungen erhältlichen Ausbeute an Cellobiose-octacetat. Hingegen konnte, wie früher bei der Acetolyse des Halbmethylates aus Xanthogenat[2]) kein methyliertes Cellobiose-acetat aufgefunden werden. Wenn man nun den durch Schema III veranschaulichten Fall als möglich ansieht, obwohl man aus Wahrscheinlichkeitsgründen annehmen sollte, daß die Methylierung im wesentlichen gleich-

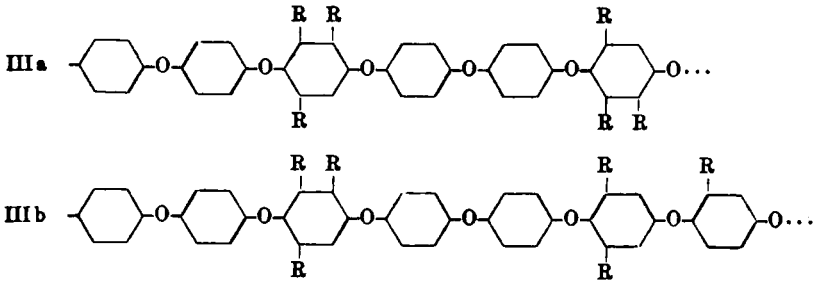
[1]) J. pr. N. F. **156**, 262 (1940).
[2]) Th. Lieser, A. **483**, 132 (1930).

mäßig erfolgt, jedenfalls aber nicht so ungleichmäßig, daß einzelne Glucosegruppen zweifach und dafür z. B. drei benachbarte Glucosegruppen überhaupt nicht methyliert werden, so kann eine sichere Entscheidung zwischen Fall I und Fall III nicht getroffen werden.

Günstiger liegen die Verhältnisse nun bei den über die Halbmethylatstufe hinaus methylierten Cellulosen. Hier ist zu erwarten, daß im Falle micellaroberflächlicher Reaktionsweise (I) die Methylierung sich zunächst noch vorzugsweise an den an der Micelloberfläche gelegenen Hauptvalenzketten abspielt und nur langsam auf die tiefer gelegenen Makromoleküle übergreift, so daß auch bei wesentlich stärkerer Methylierung als dem Halbmethylat entsprechend die Makromoleküle des Micellinnern großenteils frei von Methoxyl sind. In diesem Fall müßten bei der Acetolyse steigend methylierter Cellulose die Ausbeuten an Cellobiose nur langsam sinken, und erst bei verhältnismäßig hohen Methylierungsgraden sollte keine Cellobiose mehr auftreten. Der von Staudinger und Zapf gesetzte Fall (III), der oben von uns als wenig wahrscheinlich gekennzeichnet wurde, ist bei über das Halbmethylat hinausgehenden Methylierungsstufen dahin zu erweitern, daß die Zahl der Methoxylgruppen, die an einem Glucoserest angreifen, häufig mehr als eine sein muß, wenn anders auch hier die Möglichkeit der Entstehung von Cellobiose bei der Acetolyse vorgesehen werden soll.

Wenn wir als nächst höhere Methylierungsstufe die eines einheitlichen Monomethylates $C_6H_9O_4 \cdot OCH_3$ betrachten, so können wir die für das Halbmethylat diskutierten Fälle I und III durch die beiden Schemata Ia und etwa durch IIIa bzw. IIIb auszudrücken.





Schema Ia würde veranschaulichen, daß nur die an der micellaren Außenfläche angeordneten Fadenmoleküle methyliert wären, durchschnittlich einmal pro Glucoserest, und die im Micellinnern gelegenen Fadenmoleküle praktisch überhaupt nicht methyliert wären. Eine derartige Anordnung (Idealfall) würde ganz wie beim Halbmethylat die Entstehungsmöglichkeit etwa der Hälfte der aus Cellulose erhältlichen Cellobiose voraussehen lassen.

Schema IIIa und IIIb, für das Monomethylat analog dem Staudinger-Zapfschen Schema III für das Halbmethylat modifiziert, sehen gleichfalls die Möglichkeit der Entstehung von Cellobiose bei der Acetolyse vor, aber es ist klar, daß derartige Anordnungen noch viel gezwungener erscheinen, als das entsprechende Schema für das Halbmethylat. Wir halten eine so ungleichmäßige Reaktionsweise der Glucosegruppen derselben Hauptvalenzketten für unmöglich.

Vollends undenkbar, wenn man permutoide Reaktionsweise annimmt, wird die Bildung von Cellobiose aus Methylcellulosen, die noch über das Monomethylat hinaus alkyliert sind.

Um die eben diskutierten Verhältnisse experimentell zu prüfen, stellten wir durch Variation der Methylierungsbedingungen eine große Anzahl von Methylcellulosen mit steigendem OCH_3-Gehalt her. Diese Methylcellulosen wurden dann unter verschiedenartigen Bedingungen der Acetolyse unterworfen und die Ausbeuten an Cellobiose bestimmt. Modellversuche ergaben, daß unter den benutzten Acetolysenbedingungen 40 bis 50 Proc. Cellobioseoctacetat in bezug auf die angewandte

Cellulose entstehen. Die Resultate einiger der zahlreichen Acetolysen sind in der folgenden Tabelle niedergelegt:

Nr.	Proc. OCH_3	Proc. Ausbeute an reinem Cellobioseoktacetat, bezogen auf angew. Cellulose
1	5,2	36,7
2	8,4	23,0
3	11,7	21,6
4	13,3	19,3
5	13,2	26,1
6	21,7	13,8

Für das Halbmethylat $C_6H_{10}O_5 \cdot C_6H_9O_4 \cdot OCH_3$ ber. 9,18 Proc. OCH_3, für das Monomethylat $C_6H_9O_4 \cdot OCH_3$ 17,6 Proc. OCH_3, für das Anderthalbmethylat $C_6H_{10}O_5 \cdot C_6H_7O_2(OCH_3)_3$ 25,4 Proc. OCH_3.

Besonders charakteristisch sind die beiden letzten Ergebnisse. Nr. 5 besagt, daß eine zwischen Halb- und Monomethylat stehende Methylcellulose noch weit mehr als die Hälfte der durch Modellacetolyse von Cellulose erhältlichen Cellobioseacetatausbeute ergibt, und aus dem Ergebnis unter Nr. 6 geht hervor, daß eine zwischen Monomethylat und Anderthalbmethylat liegende Methylcellulose immer noch etwa ein Drittel der Modellausbeute an Cellobiose liefert. Aus diesen Befunden darf man mit noch größerer Zuverlässigkeit wie aus dem Acetolysenergebnis des Halbmethylats folgern, daß die Methylierung nicht in permutoider Reaktion nach III bzw. IIIa oder IIIb erfolgt ist, sondern in micellarer Reaktion nach I bzw. Ia fortschreitend von der Micelloberfläche nach dem Micellinnern. Die Schemata I bzw. Ia, die eine strenge Scheidung in Micellinneres und Micelloberfläche vorsehen, stellen Idealfälle dar. Wird die Methylierung noch weitergetrieben, etwa bis zum Anderthalbmethylat des Verhältnisses $2C_6H_{10}O_5 : 3OCH_3$, so sind auch die Glucoseketten des Micellinnern so stark methyliert, daß beim acetolytischen Abbau nur mehr wenig Cellobiose entsteht. Die technischen Tylosen, die meist noch etwas über das Produkt $2C_6H_{10}O_5 : 3OCH_3$ hinaus methyliert sind, liefern bei der Acetolyse praktisch keine Cellobiose mehr.

Dieser letzte Befund schließt auch eine mögliche Fehlerquelle bei den oben angestellten Überlegungen aus, daß nämlich während des acetolytischen Abbaus eine Entmethylierung der Methylcellulose eintreten und so Cellobiose aus den ursprünglich methylierten Glucosegruppen entstehen könne[1]).

In Zusammenfassung der Schlußfolgerungen aus den hier angestellten Experimenten glauben wir folgende Aussagen vertreten zu können:

Da die Umsetzung der Cellulose mit starken Alkalien eine micellaroberflächliche Reaktion ist[2]), müssen auch alle weiteren Umsetzungen an der Alkalicellulose, z. B. Xanthogenatreaktion und Alkylierungsreaktionen, mindestens zunächst micellare Reaktionen sein. Im Falle der mäßig methylierten Cellulose konnte der Nachweis der micellaroberflächlichen Alkylierung durch die Ergebnisse des acetolytischen Abbaus erbracht werden. Durch weitergehende Alkylierung findet, wie auch für den Fall stärkerer Xanthogenierung bewiesen, eine Aufweitung der micellaren Oberfläche statt, so daß die Agenden ins Micellinnere vordringen und dort substituierend wirken können.

Den vorstehenden Betrachtungen, wie auch früheren Arbeiten, liegt die Anschauung zugrunde, daß die Cellulosekrystallite Individualbausteine sind, etwa im ursprünglichen Sinne von K. H. Meyer u. H. Mark. Dieser These würden sämtliche Experimente ohne weiteres genügen. Aber auch mit der in neuerer Zeit wiederholt geäußerten Vorstellung, daß die kleinsten submikroskopischen Cellulosebausteine „Fransenmicelle" darstellten[3]), bei denen krystalline und amorphe Bereiche abwechseln, kann man unsere Experimentalbefunde in Einklang bringen. In diesem Fall würde die oben als „micellaroberflächlich" angesprochene Reaktion sich wesentlich oder doch zum großen Teil in dem amorphen Fransenanteil abspielen, und der geordnete mittlere Teil des Micells würde sich an der Reaktion höchstens mit seiner Oberfläche beteiligen. Auf diese Weise könnten bei einem entsprechenden Verhältnis von Fransenanteil und krystallinen Anteil aus mäßig methylierter Cellulose die beobachteten Mengen Cellobiose erhalten werden. Das Fortschreiten der Alkylierung im Falle der Fransenmicelle würde sich offenbar unter Aufspaltung des geordneten Anteils von den Fransen her abspielen.

---

[1]) Vgl. auch Staudinger u. Zapf, a. a. O. 263.

[2]) A. 588, 99 (1939).

[3]) Vgl. O. Kratky, Z. Ang. 53, 153 (1940).

Welches auch der besondere Bau der kleinsten, übermolekularen, submikroskopischen Einheiten der Cellulose sein möge, fest steht, daß viele Cellulosereaktionen inhomogen verlaufen, und diese Inhomogenität kann ihren Grund plausiblerweise nur in dem räumlichen, dem micellaren Bau der Cellulose haben.

Beschreibung der Versuche.

Methylierung der Cellulose.

Die Methylierung der Fasercellulose, meist Linters, wurde auf zwei verschiedene Weisen vorgenommen, einmal so, daß zu der Cellulose in einem großen Überschuß von 5 n-Natronlauge unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise Dimethylsulfat zugegeben wurde, und zum zweiten so, daß zu mit 5 n-NaOH bereiteter und scharf abgepreßter Alkalicellulose in benzolischer Aufschwemmung unter Rühren langsam Dimethylsulfat zutropfen gelassen wurde. Je nach der Menge des zugefügten Dimethylsulfates resultierten mehr oder weniger hoch methylierte Cellulosen, die dann dem azetolytischen Abbau unterworfen wurden. Unter den zahlreichen ausgeführten Methylierungen und Acetolysen seien die folgenden näher beschrieben.

1. 15 g lufttrockene gebleichte Linters wurden in 350 ccm 5 n-NaOH aufgeschwemmt, am Rührwerk unter Eiskühlung innerhalb 1 Stunde tropfenweise mit 30 ccm Dimethylsulfat versetzt und noch weitere 2 Stunden gerührt. Darauf wurde gründlich mit Wasser, verdünnter Essigsäure, Wasser gewaschen und bei 20° i. Hochv. über P_2O_5 getrocknet. 5,2 Proc. OCH_3.

2. 15 g Linters wie oben, jedoch mit 50 ccm innerhalb 6 Stunden methyliert. 8,4 Proc. OCH_3.

3. 15 g Linters wie oben, jedoch mit 70 ccm innerhalb 6 Stunden methyliert. 11,7 Proc. OCH_3.

4. 15 g Linters, wie oben, jedoch mit 80 ccm über Nacht methyliert. 13,3 Proc. OCH_3.

5. 10 g Linters, in 250 ccm 5 n-NaOH aufgeschwemmt und unter Rühren und Wasserkühlung mit 15 ccm Dimethylsulfat methyliert. Eine Probe besaß dann einen Gehalt von 5 Proc. OCH_3. Der Rest des Ansatzes wurde mit 15 ccm Dimethylsulfat weiter methyliert. 13,2 Proc. OCH_3.

6. 10 g Linters wurden mit 5 n-NaOH alkalisiert, scharf abgepreßt, zerfasert und in Aufschwemmung von 200 ccm Benzol unter Eiskühlung und Rühren mit 50 ccm Dimethylsulfat in 50 ccm Benzol tropfenweise methyliert. 21,7 Proc. OCH_3.

Acetolytischer Abbau der Methylcellulosen.

Zur Acetolyse wurden Gemische aus Eisessig, Essigsäureanhydrid und konz. Schwefelsäure verwendet. Die Methylcellulose wurde mit etwa

der 10-fachen Menge Acetolysiergemisch bei Eiskühlung übergossen, einige Wochen bei niedriger Temperatur und dann bei gesteigerter Temperatur unter häufigem Schütteln aufbewahrt. Nach Beendigung des acetolytischen Abbaus wurde der Ansatz in viel Eiswasser gegossen, die ausgefallene Substanz nach einiger Zeit abfiltriert, sehr gründlich mit Wasser gewaschen und im Hochv. über Kali getrocknet. Die erhaltenen Rohacetate wurden auf einem Schott-Tiegel ausgiebig mit kaltem Methanol ausgezogen, und die so gewonnene schon ziemlich reine Oktacetyl-cellobiose in möglichst wenig Chloroform gelöst und durch Zusatz von Methanol wieder abgeschieden.

Cellulose. 3,031 g gebleichte absolut trockene Linters wurden mit 40 ccm Acetolysiergemisch (75 ccm Eisessig, 75 ccm Essigsäureanhydrid, 8 ccm konz. Schwefelsäure) bei Eiskühlung übergossen und unter häufigem Umschütteln 30 Tage bei 23° aufbewahrt. Der Acetolysenansatz wurde, wie vorstehend beschrieben, aufgearbeitet. Ausbeute 1,371 g reines Cellobioseacetat vom Schmelzp. 223°.

Methylcellulose. 1. 2,7837 g Methylcellulose mit 5,5 Proc. OCH_3 wurden bei 0° mit 30 ccm Acetolysiergemisch (100 ccm Eisessig, 100 ccm Essigsäureanhydrid, 4 ccm konz. Schwefelsäure) übergossen und bei maximal 10° 39 Tage, dann 28 Tage bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung erfolgte wie beschrieben. Ausbeute an reinem Cellobioseacetat 1,0206 g entsprechend 36,7 Proc. der Einwage.

2. 4,25 g Methylcellulose mit 8,4 Proc. OCH_3 wurden mit 50 ccm Acetolysiergemisch 52 Tage bei maximal 10°, dann 17 Tage bei 20° behandelt. Aufarbeitung wie oben. Ausbeute an reinem Cellobioseoktacetat 0,9842 g entsprechend 23 Proc.

3. 3,4866 g Methylcellulose mit 11,7 Proc. OCH_3 mit 35 ccm Acetolysengemisch 42 Tage bei höchstens 10°, 27 Tage bei 20° behandelt. Ausbeute: 0,7530 g = 21,6 Proc.

4. 4,5247 g Methylcellulose mit 13,3 Proc. OCH_3 mit 45 ccm Acetolysengemisch 44 Tage bei höchstens 10°, 30 Tage bei 20° aufbewahrt. Ausbeute 0,8722 g = 19,3 Proc.

5. 1,895 g Methylcellulose mit 13,2 Proc. OCH_3 wurden mit 15 ccm Acetolysengemisch (75 ccm Eisessig, 75 ccm Essigsäureanhydrid, 8 ccm konz. H_2SO_4) 4 Tage bei Zimmertemperatur, dann 9 Tage bei 30° behandelt. Ausbeute: 0,4938 g = 26,1 Proc.

6. 5,3074 g Methylcellulose mit 21,7 Proc. OCH_3 mit 50 ccm des unter 1. angegebenen Acetolysengemisches 5 Tage bei Zimmertemperatur, 10 Tage bei 30° aufbewahrt. Ausbeute: 0,7304 g = 13,8 Proc.

Zur Kenntnis der Kohlenhydrate XV[1].

Die übermolekulare Reaktionsweise der Cellulose (III);

von *Th. Lieser*, *Rudolf Jaks* und *Ernst-August Glitscher*.

Mit 2 Figuren im Text.

Aus vielen der früheren Mitteilungen ging hervor, daß bei der Reaktionsweise der Cellulose häufig nicht nur ihre makromolekulare, sondern auch ihre übermolekulare, ihre micellare Natur eine Rolle spielt. Für mehrere Umsetzungen der Cellulose, sowohl in festem wie in gelöstem Zustand, wurde wahrscheinlich gemacht, daß sie micellarer Natur seien, für die Lösung der Cellulose in Kupferoxyd-ammoniak halten wir den micellaren Lösungszustand für bewiesen.

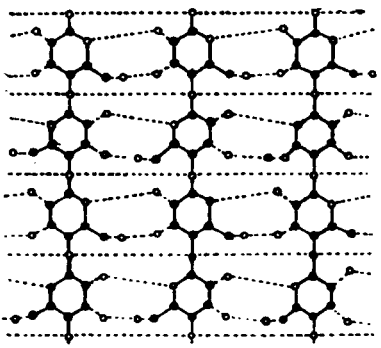


Fig. 1.

Nach dieser Erkenntnis schien der Zeitpunkt gekommen, ein Bild vom übermolekularen Bau der Cellulose zu entwerfen, um davon ausgehend neue experimentelle Wege zu beschreiten. Wir legten unseren Betrachtungen das die Verhältnisse am besten veranschaulichende Modell von Sponsler und Dore[2] zugrunde (vgl. Fig. 1). In diesem (korrigierten) Schema werden

[1] XIV. Mitteilung vorstehend.

[2] Ref. Cellulosechemie **11**, 196 (1930).

die Hauptvalenzketten der Cellulose durch die von den Cellulosehydroxylen ausgehenden sich gegenseitig in Anspruch nehmenden Molkohäsionskräfte bündelweise fest zusammengeschlossen zu einem „koordinativen Molekül", dem Cellulosemicell. Die micellar gebaute Cellulose, bei der eine größere Anzahl von Makromolekülen zu einem Krystallit vereinigt ist, ist in fast allen Medien, insbesondere in Wasser, unlöslich. Diese bei der Cellulose meist beobachtete Unlöslichkeit hat ihren Grund in der gegenseitigen Inanspruchnahme der Hydroxyle der verschiedenen Glucoseanhydridketten. Die Molkohäsionskräfte, Krystallitkräfte, Micellarkräfte, sind stärker

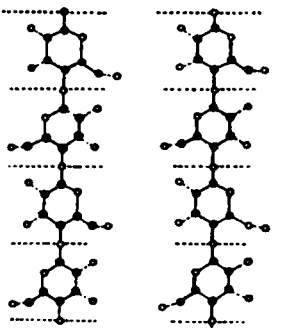


Fig. 2.

als die vom Lösungsmittel ausgehenden Solvatationskräfte. Wenn es demnach gelingt, die Molkohäsionskräfte aufzuheben, so müßten voneinander unabhängige, isolierte Cellulosemakromoleküle (vgl. Fig. 2) resultieren, die z. B. in Wasser löslich sein könnten.

Als Polyhydroxylverbindung sollte die Cellulose a priori eine wasserlösliche Verbindung sein, und ihre makromolekulare Natur sollte dieser Wasserlöslichkeit ebensowenig im Wege stehen wie der makromolekulare Charakter des Polyvinylalkohols dessen Wasserlöslichkeit.

Für die Beobachtung, daß die Cellulose in Wasser nicht löslich ist, während gewisse Cellulosederivate trotz partieller Substitution der Hydroxyle mit minder hydrophilen Gruppen

wasserlöslich sind, muß der Grund in dem übermolekularen Bau der Cellulose gesucht werden. Beispielsweise sind Sulfthiocarbonat- und Methoxylgruppe weniger hydrophil als die Hydroxylgruppe, und doch sind Cellulose-Xanthogenate und partiell methylierte Cellulosen (Tylosen) im Gegensatz zur Cellulose in Wasser löslich. Besonders die Löseverhältnisse der Methylcellulosen sind von Interesse. Am leichtesten verständlich ist, daß niedrig- und hochmethylierte Cellulosen in Wasser unlöslich sind, jene, weil sie noch sehr der Cellulose ähneln, diese, weil die Cellulosehydroxyle fast vollständig durch die weniger hydrophile OCH_3-Gruppe substituiert sind. Die Tatsache, daß Methylcellulosen mittleren Methylierungsgrades wasserlöslich werden, wird durch folgende Überlegung verständlich. Der Methylierungsvorgang spielt sich so ab, daß zunächst vorzugsweise die Hydroxyle der an der micellaren Oberfläche gelegenen Hauptvalenzketten der Cellulose alkyliert werden, und daß hiernach die Substitution ins Micellinnere fortschreitet. Bei hinreichendem Substituierungsgrade des Micelläußeren haben viele Hydroxyle der im Micellinneren gelegenen Glucoseanhydridketten ihre „Partner" verloren und sind der Solvatation durch die Wassermoleküle zugänglich geworden. Aber auch bei minderem Methylierungsgrade kann Wasserlöslichkeit von Methylcellulosen auftreten. Während normalerweise, bei Alkylierung mittels Natronlauge zur Erzeugung wasserlöslicher Methylcellulose ein Alkylierungsgrad von 1,3- bis 1,6 Methoxylgruppen pro Glucoseanhydridrest erforderlich ist, genügt, wie L. H. Bock[1]) beobachtete, bei Alkylierung der Cellulose in quaternären organischen Ammoniumbasen ein Methylierungsgrad von 0,6—0,7 OCH_3. Der Grund für die Wasserlöslichkeit dieser niedermethylierten Cellulose liegt in dem wesentlich verschiedenen Methylierungsvorgang. Durch die Lösung der Cellulose in den großvolumigen organischen Basen erfolgt eine Aufteilung bzw. eine Aufweitung der Micelle, so daß bei der folgenden Methylierung die Glucoseanhydridketten des Micellinnern etwa gleichzeitig mit denen der Micelloberfläche der Alkylierung zugänglich werden. Durch die

[1]) Ind. Eng. Chem. **29**, 985 (1937).

partielle Substitution der Hydroxyle des Micellinnern werden die äußeren Ketten in größeren Abstand gebracht, so daß die noch vorhandenen Hydroxyle des Micellinnern der Solvatation zugänglich und damit wasserlöslich werden. Bereits Bock[1]) vermutete ganz richtig, daß es die Hydroxylgruppen sind, die die Wasserlöslichkeit dieser Methylcellulose verursachen, und daß sie bei der Cellulose normalerweise infolge räumlicher Verhältnisse oder wegen der Betätigung von Nebenvalenzen für die Solvatation nicht verfügbar sind.

Entsprechend den oben entwickelten Vorstellungen sollten die Cellulosemakromoleküle also in reinem Wasser löslich sein, wenn man sie nur in so großen Abstand voneinander bringen kann, daß die Assoziationskräfte der Hydroxyle der einzelnen Hauptvalenzketten gering werden und die Wassermoleküle zwischen den Glucoseanhydridketten des Micelläußern hindurch zu den Kettenmolekülen des Micellinnern gelangen können. Zur praktischen Erreichung dieses Ziels wurde der folgende Weg eingeschlagen. Die Cellulose wurde in großmolekularen organischen Basen vom Typus des Tetraäthylammoniumhydroxyds gelöst und mittels CS_2 in das annähernde Trixanthogenat überführt[2]). Bei diesem gemäß seiner Zusammensetzung mit Sicherheit permutoiden Cellulosederivat sind die Cellulosemicelle infolge der vollständigen doppelten Substitution mit sehr großvolumigen Substituenten, Tetraalkyl-ammonium und Schwefelkohlenstoff, intramicellar so stark aufgeweitet, die Hauptvalenzketten so weit auseinander gerückt, daß die Molkohäsionskräfte gering sein sollten. Tatsächlich ist das Tri-tetraäthyl-ammonium-cellulose-xanthogenat nicht nur in Wasser, sondern sogar in absolutem Methanol spielend und völlig löslich[2]). Dieses Tri-tetraalkyl-ammonium-cellulose-xanthogenat wurde so lange der Dialyse gegen reines Wasser unterworfen, bis alle Sulfthiocarbonatgruppen durch Hydrolyse vollständig abgespalten und mitsamt der überschüssigen organischen Base und deren Umsetzungsprodukten entfernt waren.

---

[1]) Ind. Eng. Chem. **29**, 985 (1937).

[2]) Th. Lieser u. Erich Leckzyck, A. **522**, 56 (1936).

Bei dieser Versuchsanordnung wurden die folgenden Beobachtungen gemacht: Wurde als Ausgangscellulose Watte verwandt und die Dialyse bei Zimmertemperatur vorgenommen, so verblieb eine klare Lösung von Cellulose in reinem Wasser. Diese Lösung ist indes nicht haltbar. Im Laufe von Tagen, begünstigt durch Temperaturerhöhung, momentan beim Erhitzen, flockt die Cellulose vollständig aus. Auf Zusatz von Säuren, Neutralsalzen, Alkohol erfolgt ebenfalls bald Flockung.

Die Lösung der Cellulose in Wasser stellt gemäß ihrer ganzen Herstellungsweise und gemäß ihren Eigenschaften eine makromolekulare Celluloselösung dar, d. h. eine Lösung der isolierten Glucoseanhydridketten, während wir die Lösungen der Cellulose in Kupferoxydammoniak und als Viscose als micellare Lösungen ansehen. Vor allem der folgende Befund spricht für diese Auffassung.

Wenn man in die wäßrige Celluloselösung Ammoniak einleitet, bis die Lösung z. B. 10-proc. in bezug auf Ammoniak ist, und mit überschüssigem Kupferhydroxyd, wie früher angegeben[1]), verkupfert, so resultiert eine vollständig verkupferte Cellulose. Eine völlig verkupferte Cellulose läßt sich bekanntlich, ausgehend von der gewöhnlichen wasserunlöslichen Cellulose, nicht herstellen, es sei denn unter Zuhilfenahme organischer Basen[2]), und es kann für die unterschiedliche Reaktionsweise bei der Verkupferung wasserunlöslicher und wassergelöster Cellulose wohl kein anderer Grund eingesehen werden als ein in räumlichen Verhältnissen beruhender, derart, daß in der Lösung der Cellulose in Wasser bereits die isolierten Makromoleküle vorliegen, während die gewöhnliche Cellulose durch Kupferoxyd-ammoniak nur bis zu den Micellen aufteilbar und dementsprechend nur micellar verkupferbar ist. Die Tatsache, daß bei Verkupferung der in Wasser gelösten Cellulose mit Kupferoxyd-ammoniak der berechnete Wert für die vollständig verkupferte Cellulose gefunden wird, bietet auch Gewähr dafür, daß die benutzte

[1]) Th. Lieser, A. 528, 283 (1937).
[2]) Th. Lieser u. R. Ebert, A. 532, 89, 94 (1937).

Methode zur Isolierung der Cellulose–Kupfer-Verbindung zuverlässig ist, daß also durch die Fällung der Cellulose–Cuprammon-Verbindung mit Methanol nicht, wie gelegentlich vermutet, Gleichgewichtszustände geschaffen werden, sondern daß die tatsächlich vorliegende Verbindung ausgefällt wird.

Die weitere Untersuchung der oben beschriebenen Methode zur Herstellung wasserlöslicher Cellulose ergab folgende Befunde. Wenn an Stelle von Watte von höherpolymerer Cellulose, z. B. Baumwolle, ausgegangen wurde, so begann die Cellulose bei sehr geringen Alkalikonzentrationen und sehr niederen Xanthogenierungsgraden auszuflocken. Eine rein wäßrige Celluloselösung ließ sich jedoch auch ausgehend von Baumwollcellulose erhalten, wenn diese an Stelle in Tetraäthyl-ammonium-hydroxyd in Propyl-triäthyl-ammoniumhydroxyd gelöst und sulfidiert wurde, oder, wenn bei Verwendung von Tetraäthyl-ammonium-hydroxyd die perxanthogenierte Lösung der Dialyse gegen Wasser bei niederer Temperatur, z. B. 2°, unterworfen wurde.

Der Einfluß der Temperatur bei der Dialysenmethode zur Herstellung wasserlöslicher Cellulose macht sich in besonders bezeichnender Weise bei dem folgenden Experiment bemerkbar. Die Verwendung der großmolekularen organischen Basen läßt sich beim Xanthogenierungsprozeß vermeiden, wenn man das wie üblich aus Alkalicellulose erhaltene Cellulose-xanthogenat in gelöstem Zustand mit überschüssigem Schwefelkohlenstoff nachsulfidiert. Beim Nachsulfidieren der Viscose wird zunächst die micellare Oberfläche der Cellulose partiell weiterxanthogeniert und dadurch eine fortschreitende Aufweitung der Micelle erzielt, so daß Alkali, Schwefelkohlenstoff und Wasser ins Micellinnere eindringen und dort permutoide Reaktion bzw. Solvatation bewirken können. Durch Nachsulfidierung des gelösten Xanthogenates können bekanntlich Xanthogenierungsgrade bis etwa 180 erzielt werden[1]). Die solchermaßen zwar intramicellar, aber doch nur etwa zur Hälfte xanthogenierte Cellulose ergibt nun bei der dialytischen Abspaltung der Sulfthiocarbonat- und Natronreste dann eine in

[1]) H. Fink, Stahn u. Matthes, Z. Ang. 47, 600 (1934).

reinem Wasser lösliche und praktisch völlig verkupferbare Cellulose, wenn die Dialyse bei tiefer Temperatur vorgenommen wird. Nimmt man die Dialyse nachsulfidierter Viscose bei gewöhnlicher Temperatur vor, so flockt die Cellulose bei niederem Alkali- und CS_2-Gehalt aus.

Die Konzentration des Ammoniaks macht sich beim quantitativen Verkupferungsverlauf der wasserlöslichen Cellulose in ähnlicher Weise bemerkbar wie beim Verkupferungsverlauf der gewöhnlichen Cellulose. Beispielsweise verläuft die Verkupferung von wasserlöslicher Cellulose, die aus Baumwoll-Linters mittels Propyl-triäthyl-ammonium-hydroxyd erzeugt wurde, bei 0° mit 2 n-Ammoniak etwa nur zur Hälfte, während sie mit 6 n-Ammoniak vollständig verläuft. Bei der Verkupferung wasserlöslicher Cellulose aus Watte ist eine geringere Ammoniakkonzentration zur völligen Verkupferung ausreichend.

Um nochmals mit Sicherheit auszuschließen, daß auf direktem Wege durch Einwirkung von Ammoniak und Kupferhydroxyd auf gewachsene oder aus Lösung regenerierte Cellulose eine vollständige permutoide Verkupferung erreicht werden könne, wurden die verschiedensten Variationen in bezug auf Ausgangscellulose, Temperatur, Zeit, Ammoniakkonzentration und Kupferhydroxydmengen vorgenommen. Niemals wurde eine wesentlich über die Hälfte verkupferte Cellulose erhalten. Bei diesen Versuchen wurde festgestellt, daß die Ammoniakkonzentration insofern von Bedeutung für den Lösevorgang ist, als nicht nur, wie bekannt, unterhalb einer Minimalkonzentration, sondern auch oberhalb einer Maximalkonzentration keine Lösung der Cellulose mehr eintritt. Diese Grenzkonzentration an Ammoniak ist etwa 40 Proc. Die Lösetemperatur ist bei hohen Ammoniakkonzentrationen von geringer Bedeutung. Die Ursache für diese Tatsache, daß die Cellulose bei hohen Ammoniakkonzentrationen in Schweizers Reagens nicht mehr löslich ist und bei niederen Konzentrationen gelöste Cellulose bei Erhöhung der Ammoniakkonzentration über 40 Proc. sogar wieder ausfällt, ist wohl darin zu suchen, daß sich Additionsverbindungen ähnlich der Normann-Verbindung bilden, die in der konzentrierten Ammoniaklösung unlöslich sind. Dieser Befund steht in Analogie

zu jenen Beobachtungen, daß alkalilösliche Cellulose wohl in 2 n-, nicht aber in 4 n-Lauge löslich ist, und daß die Löslichkeit der Cellulose in quartären organischen Basen an ein ziemlich eng begrenztes Konzentrationsgebiet geknüpft ist[1]).

Bei dieser Gelegenheit wurde auch die Löslichkeit von Kupferhydroxyd in Ammoniak geprüft und gefunden, daß sie in hochkonzentriertem Ammoniak wesentlich geringer ist als bei mittleren Konzentrationen.

Außer dem oben beschriebenen Umweg über die wasserlösliche Cellulose zur permutoid verkupferten Cellulose zu gelangen wurden zu diesem Ziel noch zwei andere Wege beschritten, beide ebenfalls von der Absicht ausgehend, zunächst die micellare Struktur der Cellulose zu zerstören. Die erste Methode bestand darin, die Micelle durch langes Mahlen mechanisch zu zertrümmern. Durch vieltägiges Mahlen in einer Vibratom- bzw. Achatkugelmühle nach Bloch-Rosetti ließ sich zwar der Verkupferungsgrad steigern, eine vollständige Verkupferung war aber nicht zu erreichen. Bei der zweiten Methode wurde beabsichtigt, die Länge der Glucoseanhydridketten durch Hydrolyse mittels Mineralsäuren stark zu verkürzen und dadurch die Molkohäsionskräfte so zu schwächen, daß sie von der Solvatationsenergie des Schweizerreagens überwunden werden könnten. Tatsächlich konnten auf diese Weise polymere, wenn auch nicht makromolekulare Glucoseanhydride erhalten werden, die Verkupferungsgrade zu erzielen gestatteten, ganz ähnlich jenen der permutoid verkupferbaren wasserlöslichen Cellulose.

In Zusammenfassung der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Experimente glauben wir uns folgendes Bild von der übermolekularen, submikroskopischen Natur der Cellulose machen zu können:

Die Makromoleküle sind infolge der von den Hydroxylen ausgehenden Molkohäsionskräfte so fest zu Bündeln, Micellen, vereint, daß sie sich unter der Einwirkung „gelinder" Celluloselösungsmittel, z. B. Kupferoxyd-ammoniak, Natronlauge und Schwefelkohlenstoff, nicht zu trennen vermögen. Diese

[1]) A. **522**, 60 (1936).

Agenzien vermögen die Cellulose nur micellar abzusättigen und micellar in Lösung zu bringen. Erst wenn die Molkohäsionskräfte durch „starke" Celluloselösungsmittel, z. B. Tetraalkyl-ammonium-basen, konzentrierte Mineralsäuren, überwunden sind, vermag permutoide Reaktion und permutoide Lösung einzutreten. Die Stärke der Molkohäsionskräfte ist bedingt durch die Länge der Hauptvalenzketten, mithin eine sekundäre Eigenschaft des Polymerisationsgrades. Niedrigpolymere, abgebaute Cellulosen besitzen also geringere Molkohäsion wie hochpolymere. Wird die Molkohäsion durch stärkere Solvatation überwunden und werden die einzelnen Makromoleküle solvatisiert und auseinander gedrängt, so bleibt doch ein mehr oder weniger großer Rest der Molkohäsion erhalten, so daß hiervon ausgehend die ursprünglichen Micelle sich wieder aufzubauen vermögen, wenn auch mit geringerer Packungsdichte. Den wesentlichen Unterschied zwischen aus permutoider oder aus micellarer Lösung regenerierter und nativer Cellulose erblicken wir daher außer in der verschwundenen Biostruktur und der mit der Auflösung meist unvermeidlich verbundenen Verringerung des Polymerisationsgrades in der geringeren Packungsdichte der Hauptvalenzketten im Micell.

Über die nähere Natur der Cellulosemicelle vermögen die von uns angestellten Experimente wenig auszusagen. Wenn man sich auf den Boden der Individualmicelle stellt (sog. Backsteintheorie), so könnte aus dem bei vielen Umsetzungen beobachteten pseudostöchiometrischen Verhältnis etwa 2 : 1 geschlossen werden, daß durchschnittlich etwa die Hälfte aller Glucoseanhydridketten an der Micelloberfläche, die andere Hälfte im Micellinnern angeordnet ist. Vertritt man die neuere Auffassung, daß die Cellulosemicelle aus einem mittleren krystallin geordneten und endständigen amorphen Bereichen bestehen, sog. „Fransenmicelle", so könnten die von uns als micellar bezeichneten Umsetzungen sich ganz oder vorzugsweise im Fransenanteil abspielen, während intramicellare, permutoide Reaktionen ihren Ausgang von den auseinanderstrebenden Fransen nehmen und unter Aufspaltung des Micells in dessen Inneres vorschreiten würden.

Ein Schluß aber scheint sicher zu sein: *Der übermolekulare, der micellare Bau der Cellulose ist für ihre Reaktionsweise von nicht minderer Bedeutung als ihre makromolekulare, ihre hochpolymere Natur.*

Beschreibung der Versuche.

Darstellung wasserlöslicher Cellulose.

1. 0,4 g Verbandwatte (mit Benzol–Alkohol extrahiert) wurden in 8 ccm 3,5 n-Tetraäthyl-ammonium-hydroxyd gelöst und nach Stehen über Nacht in Eis unter mehrstündigem Verrühren mit 2 ccm CS_2 sulfidiert. Es wurde in 400 ccm Wasser gelöst und diese Lösung gegen eine starke Cellulosemembran[1]) und häufig erneuertes destilliertes Wasser von etwa 20° dialysiert, bis die alkalische Reaktion auf Phenolphtalein ausblieb, was nach 5 Tagen der Fall war. Darauf wurden je 100 ccm der Lösung durch Einleiten von Ammoniak unter Eiskühlung auf eine Konzentration von 1 n-, 2 n-, 3 n- und 5 n-NH_3 gebracht, überschüssiges $Cu(OH)_2$ zugefügt und über Nacht durch Schütteln in Eis verkupfert. Die Cellulose–Kupfer-Verbindung wurde wie früher[2]) beschrieben, mittels Methanol ausgefällt und das Kupfer durch Veraschen bestimmt.

1 n-NH_3:	0,0574 g	Subst.:	0,0183 g CuO	entspr.	19,43	Proc. Cu
2 n-NH_3:	0,0774 g	,,	0,0248 g CuO	,,	25,6	Proc. Cu
3 n-NH_3:	0,1084 g	,,	0,0423 g CuO	,,	31,2	Proc. Cu
5 n-NH_3:	0,0960 g	,,	0,0364 g CuO	,,	31,0	Proc. Cu.

2. 0,5 g mittels ClO_2 gebleichtes Kardenband wurden mit 12 ccm 3,5 n-Tetraäthyl-ammonium-hydroxyd mehrere Stunden behandelt, durch allmählichen Zusatz von insgesamt 8 ccm Wasser in Lösung gebracht und über Nacht in Eis mittels 2 ccm CS_2 sulfidiert. Es wurde in 400 ccm Wasser gelöst und zunächst 6 Tage bis zur schwach alkalischen Reaktion bei Raumtemperatur, dann weitere 14 Tage bis zur Alkalifreiheit bei 2° dialysiert. Je 100 ccm wurden durch Einleiten von Ammoniak auf Konzentrationen von 3 n-, 3,5 n- und 6 n-NH_3 gebracht durch Schütteln mit überschüssigem $Cu(OH)_2$ unter Eiskühlung verkupfert und die Cellulose–Kupferverbindungen wie üblich isoliert.

3 n-NH_3:	0,0867 g	Subst.:	0,0234 g CuO	entspr.	21,57	Proc. Cu
3,5 n-NH_3:	0,0954 g	,,	0,0327 g CuO	,,	27,4	Proc. Cu
6 n-NH_3:	0,1116 g	,,	0,0396 g CuO	,,	28,35	Proc. Cu.

3. 0,5 g Linters wurden mit 9 ccm 3,7 n-Propyl-triäthyl-ammoniumhydroxyd klar gelöst, innerhalb 5 Stunden unter Eiskühlung mit 2 ccm CS_2 sulfidiert, in 500 ccm Wasser gelöst und bei Zimmertemperatur dialysiert. Nach 10 Tagen war die Lösung nicht mehr alkalisch, und je 100 ccm wurden durch Einleiten von Ammoniak auf 2 n-, 4 n- und 6 n-NH_3 gebracht und mit $Cu(OH)_2$ verkupfert.

---

[1]) Transparit von Wolff & Co., Walsrode. Dieser Firma und Herrn Direktor Dipl.-Ing. R. Weingand danken wir für ihre wiederholte Liebenswürdigkeit.

[2]) A. 528, 291 (1937).

2 n-NH_3:	0,1042 g	Subst.:	0,0274 g CuO	entspr.	21,0 Proc. Cu
4 n-NH_3:	0,0897 g	,,	0,0264 g CuO	,,	23,5 Proc. Cu
6 n-NH_3:	0,1650 g	,,	0,0630 g CuO	,,	30,5 Proc. Cu.

4. 0,5 g mit ClO_2 gebleichtes Kardenband wurde mit 10 ccm 5 n-NaOH mercerisiert, nach 1 Stunde scharf abgepreßt und mit 2 Pinzetten gut zerzupft. Über Nacht wurde bei 12° mit 0,5 ccm CS_2 sulfidiert, das Xanthogenat am anderen Tage, ohne den überschüssigen CS_2 zu entfernen, in 15 ccm 1,5 n-NaOH unter Eiskühlung gelöst und unter bisweiligen Schütteln bis zum folgenden Tag in Eis stehen gelassen. Die mit Eiswasser auf 500 ccm aufgefüllte Lösung wurde bei 3° dialysiert. Nach 17 Tagen war sie gegen Phenolphtalein nicht mehr alkalisch, und nach 20 Tagen wurden je 100 ccm der Lösung durch Einleiten von Ammoniak auf 2 n-, 3 n- und 6 n-NH_3 gebracht und verkupfert.

2 n-NH_3:	0,1187 g	Subst.:	0,0307 g CuO	entspr.	20,7 Proc. Cu
3 n-NH_3:	0,1196 g	,,	0,0370 g CuO	,,	24,7 Proc. Cu
6 n-NH_3:	0,1522 g	,,	0,0563 g CuO	,,	29,6 Proc. Cu.

Verhalten der in reinem Wasser gelösten Cellulose.

Die gegen Wasser bis zum Ausbleiben der alkalischen Reaktion gegen Phenolphtalein dialysierten Celluloselösungen sind noch nicht vollständig schwefelfrei. Wenn man eine Probe mit einem Tropfen einer verdünnten Cuprammonlösung versetzt, so fallen gelbliche Flocken aus, offenbar aus Cupro-xanthogenat bestehend. Erst bei längerer Fortsetzung der Dialyse bleibt auch diese empfindliche Reaktion auf letzte Reste von Xanthogenatgruppen aus, und es liegt die reine Celluloselösung in Wasser vor. Die Celluloselösung flockt in Abhängigkeit von Polymerisationsgrad, Temperatur, Zeit, Konzentration und fällenden Medien aus. Watte als Ausgangscellulose kann bei 0° noch viele Tage in Lösung erhalten werden, während sie bei Zimmertemperatur nach wenigen Tagen auszuflocken beginnt oder die Erscheinung der Synhärese zeigt. Beim Erwärmen der Lösung tritt sofort Flockung ein, ebenfalls bei Zugabe von Alkohol, Salzen und Säuren.

Wie die aus der Lösung von Tetraäthyl-ammoniumhydroxyd regenerierte Cellulose[1]) war auch die aus wäßriger Lösung regenerierte Cellulose in der Regel nur unvollständig verkupferbar. Die Kupferwerte der durch Methanolfällung der Lösung in Schweizers Reagens erhältlichen Cupricellulose lagen meist wenig höher als die der Cupricellulose, die aus nativer Cellulose oder aus Kunstseide erhalten worden war. Einmal aber wurde ein anderes Resultat erhalten. Die wie vorhin beschrieben mittels Propyl-triäthyl-ammonium-hydroxyd und folgende Xanthogenierung hergestellte Lösung der Cellulose in Wasser wurde nach der völligen Entfernung des Alkalis noch weitere 14 Tage bei

[1]) A. 528, 291 (1937).

Zimmertemperatur dialysiert, bis die Cellulose ausfiel. Diese wurde abfiltriert und sofort in 6 n-Ammoniak und überschüssigem Kupferhydroxyd gelöst und durch Schütteln bei 0° über Nacht verkupfert.

0,2228 g Subst.: 0,0851 g CuO entspr. 30,5 Proc. CuO.

Die durch das besonders großvolumige Agens Propyl-triäthylammonium-hydroxyd weiter auseinander gedrängten Makromoleküle der Cellulose, unterstützt durch die langsame spontane Regeneration bewirken offenbar die Entstehung so voluminöser Micelle, daß auch intramicellare Reaktion erfolgen kann.

Abbau der Cellulose durch Mahlen.

0,5 g Linters wurden zunächst 2 Tage in einer Vibratom-Kugelmühle, dann weiter in einer Achatmühle nach Bloch-Rosetti vermahlen. Nach je 1. 5-, 2. 7-, 3. 9-, 4. 12-tägiger Mahldauer wurden Proben wie üblich in Schweizers Reagens verkupfert und die erhaltenen Cupricellulosen analysiert.

1.	0,2217 g	Subst.:	0,0728 g CuO	entspr.	26,7 Proc. Cu
2.	0,1013 g	,,	0,0342 g CuO	,,	27,0 Proc. Cu
3.	0,1486 g	,,	0,050 g CuO	,,	26,9 Proc. Cu
4.	0,1219 g	,,	0,0412 g CuO	,,	27,1 Proc. Cu.

Abbau der Cellulose durch Salzsäure.

1. Vorversuch: 1 g Zellstoff (Alfalint) wurde durch 50 ccm 40-proc. Salzsäure unter Eiskühlung gelöst, 2 Stunden in Eis und 2 Stunden bei 12° aufbewahrt. Darauf wurde die Lösung allmählich mit eiskaltem Wasser versetzt, die ausgefällte Cellulose abfiltriert, bis zur Säurefreiheit mit Wasser gewaschen, und der noch feuchte Cellulosebrei (10 ccm) mit 10 ccm 22-proc. Ammoniak und 1 g Kupferhydroxyd durch Schütteln über Nacht in Eis verkupfert. Die durch Methanolfällung erhaltene Cupricellulose besaß wenig mehr Cu als eine aus Fasercellulose erhaltene Cupricellulose.

0,1061 g Subst.: 0,030 g CuO entspr. 22,5 Proc. Cu.

2. Vorversuch: 5 g Alfalint wurden in 60 ccm 40-proc. Salzsäure 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Darauf mit einem größeren Überschuß von Aceton gefällt, das ausgefallene Produkt gut mit Aceton und Äther gewaschen und i. V. getrocknet. 0,2 g dieses Produktes wurden mit 10 ccm 10-proc. NH_3 und 1 g $Cu(OH)_2$ wieder verkupfert.

0,1664 g Subst.: 0,0577 g CuO entspr. 27,7 Proc. Cu.

3. Vorversuch: 5 g Alfalint wurden in 60 ccm 40-proc. Salzsäure gelöst und bei 15° aufbewahrt. Die eine Hälfte der Lösung wurde nach

48 Stunden, die andere Hälfte nach 80 Stunden mit Aceton gefällt und die Ausfällungen wie vorhin aufgearbeitet und verkupfert.

Nach 48 Stunden: 0,0706 g Subst.: 0,0253 g CuO entspr. 28,7 Proc. Cu.
Nach 80 Stunden: 0,0904 g Subst.: 0,0375 g CuO entspr. 33,1 Proc. Cu.

Hauptversuch: 15 g Alfalint wurden in 180 ccm 40-proc. Salzsäure gelöst und die Lösung bei 10° aufbewahrt. Die Ergebnisse des hydrolytischen Abbaus am 2., 3., 4. und 5. Tage waren die folgenden:

A. Am 2. Tage wurden 20 ccm der Lösung mit 100 ccm Aceton gefällt (A_1), dessen Filtrat mit weiteren 100 ccm Aceton (A_2), und dessen Filtrat mit weiteren 150 ccm Aceton (A_3).

A_1: 0,1538 g Subst.: 0,0558 g CuO entspr. 29,1 Proc. Cu
A_2: 0,1107 g „ 0,0429 g CuO „ 31,0 Proc. Cu
A_3: 0,1363 g „ 0,0547 g CuO „ 31,0 Proc. Cu.

B. Am 3. Tag wurden 40 ccm der Celluloselösung mit 100 ccm Aceton gefällt (B_1), mit weiteren 100 ccm Aceton (B_2), mit weiteren 200 ccm Aceton (B_3).

B_1: 0,0452 g Subst.: 0,0170 g CuO entspr. 30,1 proc. Cu
B_2: nur 0,0142 g
B_3: 0,0737 g „ 0,0275 g CuO „ 30,1 Proc. Cu.

C. Am 4. Tage wurden 50 ccm der Lösung mit 200 ccm Aceton (C_1), dann mit weiteren 300 ccm Aceton (C_2) gefällt.

C_1: 0,0437 g Subst.: 0,0190 g CuO entspr. 34,6 Proc. Cu
C_2: 0,0930 g „ 0,0470 g CuO „ 40,3 Proc. Cu.

D. Am 5. Tage ließen sich 50 ccm der salzsauren Lösung nur noch mit 500 ccm Aceton fällen (D_1).

D_1: 0,2070 g Subst.: 0,0780 g CuO entspr. 30,1 Proc. Cu.

Verhalten der Cellulose gegen konz. Ammoniaklösungen und Kupferhydroxyd.

1. Handelsübliche konz. Ammoniaklösung, die überschüssiges Kupferhydroxyd enthielt, wurde durch Einleiten von gasförmigem Ammoniak bei 0° auf eine Konzentration von 45,6 Proc. gebracht. Bei einer Temperatur von 0° ging die Cellulose auch nach Tagen nicht in Lösung.

2. Zu einer bei 5° gesättigten Ammoniaklösung von 41,0 Proc. NH_3 wurden überschüssiges $Cu(OH)_2$ und wenig Cellulose zugefügt. Es trat weder bei 0° noch bei mehrstündigem Erwärmen im geschlossenen Gefäß auf 50° Lösung ein.

3. 40 ccm einer bei 10° mit NH_3 gesättigten 40-proc. Ammoniaklösung wurden mit überschüssigem $Cu(OH)_2$ und 0,2 g Alfalint versetzt. Bei häufigem Umschütteln bei 0° ging ein Teil der Cellulose in Lösung.

Unter guter Kühlung wurde vom Ungelösten abzentrifugiert und die Lösung wie üblich mit Methanol gefällt. Analyse der erhaltenen Cupricellulose:

0,1093 g Subst.: 0,0204 g CuO entspr. 14,9 Proc. Cu.

4. 40 ccm einer bei 15° gesättigten NH_3-Lösung von 36,8 Proc. NH_3 wurden mit überschüssigem $Cu(OH)_2$ und 0,1 g Alfalint versetzt. Bei längerem Schütteln ging die Cellulose völlig in Lösung. Isolierung der Cupricellulose wie früher.

0,1020 g Subst.: 0,0206 g CuO entspr. 16,15 Proc. Cu.

5. Einer bei 20° gesättigten Ammoniaklösung von 34,0 Proc. NH_3 wurden wie vorhin mit $Cu(OH)_2$ und Cellulose versetzt. Aus der Lösung wurde die Cupricellulose und Methanolfällung isoliert.

0,1676 g Subst.: 0,0388 g CuO entspr. 18,5 Proc. Cu.

6. 0,5 g Alfalint wurden mittels $Cu(OH)_2$ in 22-proc. Ammoniak zur Lösung gebracht, von überschüssigem $Cu(OH)_2$ abgeschleudert und in Kältemischung (— 20°) weiter NH_3 eingeleitet. Die Cellulose fiel vollständig aus, und wurde durch Methanolwaschung in die Cupricellulose umgewandelt.

0,1253 g verbrauchten 4,10 ccm 0,1 n-$Na_2S_2O_3$ entspr. 20,8 Proc. Cu.

Löslichkeit von Kupferhydroxyd in Ammoniak verschiedener Konzentration.

In je 100 ccm gewöhnlicher konz. Ammoniaklösung wurde weiter NH_3 eingeleitet unter Anwendung der für die jeweilige Konzentration erforderlichen Kühlung. Nach der Sättigung wurden die Ammoniaklösungen mit überschüssigem $Cu(OH)_2$ versetzt, und die verschlossene Flasche unter Eiskühlung einen Tag auf der Maschine geschüttelt. Dann wurde in Eis bzw. in Kältemischung einen Tag vom überschüssigem $Cu(OH)_2$ absitzen gelassen, wonach einige ccm der überstehenden klaren Lösung in einem teilweise mit Wasser gefüllten Kolben eingewogen, und dann Ammoniak- und Kupfergehalt durch Titration bestimmt wurden.

22,5-proc.	Ammoniaklösung	enthielt	1,98 Proc. Cu
36,5-proc.	,,	,,	1,18 Proc. Cu
43,6-proc.	,,	,,	0,85 Proc. Cu
49,9-proc.	,,	,,	0,64 Proc. Cu
56,5-proc.	,,	,,	0,30 Proc. Cu

Künstliche organische Hochpolymere I.

Über die Reaktionsweise von Acyl-diisocyanaten mit polyfunktionellen Amino- und Hydroxylverbindungen;

von *Th. Lieser* und *Karl Macura*.

Zur künstlichen Darstellung hochpolymerer organischer Stoffe sind heute ausschließlich zwei Wege bekannt, die Polymerisation und die Kondensation. Unter Polymerisationsreaktion sei dabei die Aneinanderlagerung zahlreicher gleichartiger oder verschiedener Bausteine unter Verschwinden oder Verschieben von Doppelbindungen verstanden, unter Kondensationsreaktion die Aneinanderreihung von Bausteinen gleicher oder verschiedenartiger Natur unter Austritt von Wasser, Ammoniak und dergleichen[1]). Polymerisationen nehmen ihren Ausgang von Verbindungen mit ungesättigten Gruppen, wie —C=CH_2, =C=O, —C=N, oder aber ringförmigen Molekülen von der Art des Äthylenoxyds oder Äthylenimins, die schon gemäß der Bayerschen Spannungstheorie befähigt sind, nach Sprengung des Ringes in Kettenmoleküle überzugehen. Während bei Kondensationsreaktionen der Wasseraustritt durch wasserentziehende Mittel oder durch Temperaturerhöhung erzwungen wird, genügt es bei Polymerisationsreaktionen meist, das Monomere in einen gewissen Aktivierungszustand zu versetzen, um es zu hochmolekularen Produkten polymerisieren zu können. Als Polymerisationsauslöser oder -beschleuniger pflegt man sich thermischer oder strahlender Energie oder des Zusatzes von Katalysatoren zu bedienen.

Immer also ist bei den bisher bekannten Methoden zur Herstellung organischer Hochpolymerer die äußere Beeinflussung der Agenden notwendig, wenn man in kurzen Zeiten zum Ziel kommen will. Bei den Kondensationsreaktionen, beispielsweise der Kondensation von Dicarbonsäuren mit Dialkoholen oder Diaminen, bedarf es sogar hoher Temperaturen

[1]) Vgl. Kurt H. Meyer u. H. Mark: Der Aufbau der hochpolymeren organischen Naturstoffe, AVG 1930, S. 65 und 72.

oder Vakua und ebenfalls vieler Stunden, um zu wirklich hochmolekularen Verbindungen zu gelangen.

Wir setzten es uns nun als Aufgabe, Reaktionen aufzufinden, die die Entstehung Hochpolymerer, ketten-, netzförmiger oder dreidimensionaler Natur, aus niedrigmolekularen Bausteinen gestatten, und zwar solcher Reaktionen, die gänzlich spontan, also ohne irgendwelche Aktivierung, und augenblicklich ablaufen.

Um unser Ziel zu erreichen, taten wir nichts anderes als die lange bekannte Reaktionsweise der Isocyanate mit Verbindungen mit aktivem Wasserstoff auf die in neuerer Zeit Allgemeingut gewordene Erkenntnis anzuwenden, daß hochmolekulare Verbindungen immer dann entstehen, wenn anstatt monofunktioneller polyfunktionelle Bausteine zur Reaktion gebracht werden.

Wenn man Monoisocyanate der allgemeinen Formel R—N=C=O auf einwertige Alkohole bzw. Amine einwirken läßt, so entstehen bekanntlich momentan und in heftiger Reaktion Carbaminsäureester bzw. substituierte Harnstoffe. Bringt man Monoisocyanate mit mehrwertigen Alkoholen bzw. Aminen zur Umsetzung, so wäre z. B. entsprechend der Gleichung:

$$HO{-}R{-}OH + 2\,R_1{-}N{=}C{=}O \longrightarrow R_1{-}NH{-}COO{-}R{-}OOC{-}NHR$$

kettenförmige, aber nur dreigliedrige Reaktionsprodukte zu erwarten. Erst wenn man Diisocyanate auf Dialkohole oder Diamine einwirken läßt, können entsprechend den folgenden Vorgängen kettenförmige Polymere größerer Gliederzahl entstehen, z. B.

$$m\,HO{-}R_1{-}OH + m\,O{=}C{=}N{-}R{-}N{=}C{=}O \longrightarrow$$
$$HO{-}R_1{-}\Big[O{-}\underset{O}{C}{-}\underset{H}{N}{-}R{-}\underset{H}{N}{-}\underset{O}{C}{-}O{-}R_1\Big]_{m-1}{-}O{-}\underset{O}{C}{-}\underset{H}{N}{-}R{-}N{=}C{=}O$$

bzw. z. B.

$$n\,O{=}C{=}N{-}R{-}N{=}C{=}O + n\,H_2N{-}R_1{-}NH_2 \longrightarrow$$
$$O{=}C{=}N{-}R{-}\underset{H}{N}{-}\underset{O}{C}{-}\Big[\underset{H}{N}{-}R_1{-}\underset{H}{N}{-}\underset{O}{C}{-}\underset{H}{N}{-}R{-}\underset{H}{N}{-}\underset{O}{C}\Big]_{n-1}{-}\underset{H}{N}{-}R_1{-}NH_2$$

Setzt man Diisocyanate mit trifunktionellen oder polyfunktionellen Alkoholen oder Aminen um, so ist die Entstehung dreidimensionaler Polymerer zu erwarten.

Diese Art von Additions- und Polymerisationsreaktion, über die heute in der Literatur noch wenig bekannt ist, möchten wir entsprechend einer von Th. Wagner-Jauregg[1]) vorgeschlagenen Begriffsbestimmung zu dem Typus der „unechten Heteropolymerisationen" zählen, der dadurch gekennzeichnet ist, daß die Bausteine sich unter Atomverschiebung, in der Regel unter Wasserstoffwanderung, polymerisieren.

Den oben formulierten Reaktionsmechanismus kann man sich folgendermaßen vorstellen. Ein reaktionsfähiges energiereiches Diisocyanatmolekül reagiert mit seinen beiden homöopolaren Gruppen mit den bifunktionellen Komponenten, die Hydroxyl- oder Aminogruppen enthalten, derart, daß ein Wasserstoffatom der OH- bzw. NH_2-Gruppe an den Stickstoff der Isocyangruppe wandert unter gleichzeitiger Anlagerung des Komponentenrestes an den Kohlenstoff der Isocyangruppe. Die Anlagerung vollzieht sich an beiden funktionellen Gruppen des energiereichen Moleküls gleichzeitig, die freigebliebenen funktionellen Gruppen der zweiten Komponente reagieren mit den funktionellen Gruppen der energiereichen Komponente und so fort, wodurch ein aus zwei verschiedenen Molekülarten alternierend aufgebautes Kettenmolekül entsteht. Der Abbruch der Kette vollzieht sich in dem Augenblick, wo die freien Endgruppen nicht mehr imstande sind, weiter mit Einzelmolekülen zu reagieren.

Außer dieser zu kettenförmigen unverzweigten Polymeren führenden Reaktionsweise zwischen Diisocyanaten und reaktionsfähigen bifunktionellen Komponenten können wir nun noch weitere Reaktionsmöglichkeiten voraussehen: Die Möglichkeiten der Bildung von ringförmigen Polymeren und die der Bildung von verzweigten, vernetzten oder dreidimensionalen Polymeren.

Die Möglichkeiten zur Ringbildung wären ganz analog den allgemeinen Möglichkeiten, wonach sich bei der Umsetzung zweier gleicher oder ungleicher bifunktioneller Komponenten mehr oder weniger vielgliedrige Ringe zu bilden vermögen.

---

[1]) B. 63, 3213 (1930).

Ungewöhnlich sind die weiteren in unserem Fall vorauszusehenden Reaktionsmöglichkeiten, darin bestehend, daß an die NH-Gruppe, die durch primäre Wanderung eines H-Atoms gebildet wurde, unter neuer H-Wanderung Addition einer weiteren Isocyanatgruppe erfolgt, und daß dieser Vorgang sich eventuell wiederholt. Im Falle Anlagerung nur einer Isocyanatgruppe an NH-Gruppen der Hauptkette erfolgt, würden verzweigte Kettenmoleküle entstehen, im Falle daß Diisocyanatmoleküle mit beiden wirksamen Gruppen gleichzeitig an NH-Gruppen verschiedener Hauptketten angreifen, würden die Diisocyanate als Brückenglieder auftreten unter Bildung vernetzter Polymerer, und im Falle daß auch an die NH-Gruppen der Brückenglieder weitere Diisocyanatmoleküle treten, die mit beiden funktionellen Gruppen reagieren, könnten dreidimensionale Hochpolymere resultieren.

Es liegt auf der Hand, daß es sehr schwierig sein dürfte, in allen Fällen zwischen diesen verschiedenen Möglichkeiten zu unterscheiden. Aus den Eigenschaften der entstandenen Polymeren kann nicht immer mit Sicherheit auf ihren Bau, ring- oder kettenförmig, verzweigt, vernetzt oder dreidimensional, geschlossen werden. Gewiß dürfte nur sein, daß räumlich gebaute Makromoleküle sich durch völlige Unlöslichkeit und Unschmelzbarkeit auszeichnen.

Abgesehen von der oben vorgesehenen Möglichkeit der Bildung dreidimensionaler Verbindungen ist die Entstehung räumlicher Polymerer nach dem Kienleschen Postulat[1]) auch zu erwarten, wenn man Diisocyanate mit trifunktionellen Komponenten, z. B. dreiwertigen Alkoholen, umsetzt.

Wir untersuchten aus äußeren Gründen, wegen der laboratoriumsmäßig bequemeren Darstellbarkeit, zunächst die Reaktionsfähigkeit einiger Acyl-diisocyanate, hauptsächlich die von Adipyl- und Sebacyl-diisocyanat, und wollen später über die nur vorläufig geprüften Umsetzungen von Alphyl- und Aryldiisocyanaten berichten.

Die im folgenden beschriebenen Umsetzungen der genannten Acyl-diisocyanate mit bi- und trifunktionellen Ver-

[1]) Ind. Eng. Chem. 22, 590 (1930).

bindungen stellen eine Auswahl unter den angestellten Experimenten dar.

I. Reaktion von Adipyldiisocyanat oder Sebacyldiisocyanat mit bifunktionellen Komponenten.

a) mit 2-wertigen Alkoholen (Glycolen);
   1. mit Äthylenglycol,
   2. mit Hexamethylenglycol,
   3. mit Dekamethylenglycol.

b) mit aliphatischen Diaminen;
   1. mit Äthylendiamin,
   2. mit Pentamethylendiamin,
   3. mit Octamethylendiamin.

c) mit Piperazin:

II. Reaktion von Adipyldiisocyanat oder Sebacyldiisocyanat mit trifunktionellen Komponenten:
   1. mit Glycerin,
   2. mit Triäthanolamin.

III. Reaktion von Adipyldiisocyanat auf Cellulose und Cellulosederivate.

IV. Reaktion von Adipyldiisocyanat auf Alizarin, Purpurin.

Darstellung von Adipyl- und Sebacyl-diisocyanat.

Zur Darstellung der Acyl-diisocyanate, welche Verbindungen bisher unbekannt sind, wurden verschiedene Methoden ausprobiert und die von O. C. Billeter[1]) für Acyl-monoisocyanat, z. B. Acetyl- und Benzoyl-isocyanat, angegebene Methode, jedoch in modifizierter Art, als laboratoriumsmäßig beste befunden.

Das wie im experimentellen Teil beschriebene hergestellte und von Solvens (Äther) befreite Adipyl-diisocyanat ist eine farblose ölige Flüssigkeit (Siedep. 12 mm 123—125°), die sich im Tageslicht allmählich gelb färbt und langsam einen gelatinösen Niederschlag abscheidet. Das Diisocyanat ist in neutralen Solventien, z. B. Äther, Ligroin, Benzol, Toluol, Dioxan, leicht und unverändert löslich. Gegen Feuchtigkeit ist es sehr empfindlich und reagiert selbst mit Spuren derselben augenblicklich unter starker Wärmeentwicklung und CO_2-Abspaltung

[1]) B. 36, 3213 (1903).

zu Adipinsäure-diamid, über das auch die Identifizierung des Diisocyanates leicht erfolgen kann:

$$O{=}C{=}N{-}OC{-}(CH_2)_4{-}CO{-}N{=}C{=}O + 2\,H_2O \longrightarrow H_2N.OC.(CH_2)_4.CONH_2 + 2CO_2$$

Bei Versuchen, das Adipyl-diisocyanat nach Entfernen bestimmter Lösungsmittel, z. B. Dioxan, zu destillieren, trat bei einem Druck von 1—2 mm Hg und 80—85° unter CO_2-Entwicklung Zersetzung ein. Diese Erscheinung dürfte mit dem Übergang des Adipyl-diisocyanates in das Dinitril

$$O{=}C{=}N{-}OC{-}(CH_2)_4{-}CO{-}N{=}C{=}O \longrightarrow NC{-}(CH_2)_4{-}CN + 2\,CO_2$$

zu erklären sein, analog dem von Billeter beobachteten Vorgang bei Acyl-monoisocyanaten.

Die gleiche Zersetzungserscheinung wurde auch beim Sebacyldiisocyanat beobachtet. Bei einer Temperatur von 90 bis 110° und einem Druck von 1—2 mm trat CO_2-Abspaltung ein und es blieb eine dunkle hochviscose Masse zurück. Wurde aus ätherischer Lösung der Äther i. V. vertrieben, so resultierte das Sebacyl-diisocyanat als ölige farblose Flüssigkeit, die sich bei einem Druck von 1—2 mm Hg nicht destillieren ließ und bei längerem Erhitzen auf 126—128° plötzlich in eine hochviscose, darauf thermoplastische, zähe, hellgelbe Substanz überging.

Gelegentlich der Darstellung der Acyl-diisocyanate wurde eine bemerkenswerte Eigentümlichkeit des Silbercyanates bei seiner Reaktionsweise mit Säuredichloriden beobachtet, nämlich eine Alterungserscheinung des Silbercyanates. Nur das frisch bereitete Silbercyanat reagiert heftig und unter Wärmeentwicklung, mit dem Altern der Silberverbindung verläuft die Reaktion unvollkommener und setzt schließlich gänzlich aus, wenn das Silberisocyanat einige Wochen alt ist.

I. Polymerisation von Adipylisocyanat oder Sebacylisocyanat mit bifunktionellen Komponenten.

a) *Mit zweiwertigen Alkoholen (Glycolen).* Die Umsetzungen von Adipyldiisocyanat oder Sebacyldiisocyanat mit Glycolen verlaufen schon bei gewöhnlicher Temperatur spontan. Die Einwirkung der entsprechenden Polymerisationskomponenten wurde entsprechend den unten näher beschriebenen Versuchs-

anordnungen durchgeführt, wobei die Polymerisate nach Aufarbeiten als amorphe Pulver anfielen.

Interessant ist die Beobachtung, daß die Löslichkeit der erhaltenen Polymerisate — entgegen allen Erwartungen — nicht entsprechend der Molekülgröße der an der Polymerisation beteiligten Komponenten abnimmt. So wurden durch Einwirkung von Adipyldiisocyanat auf Glycol oder Hexamethylenglycol durchwegs Polymerisate erhalten, die in Dioxan unlöslich waren, während solche, die sich von Dekamethylenglycol herleiten, darin leicht löslich waren. Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei den Polymerisaten mit Sebacyldiisocyanat gemacht; während z. B. die Polymerisate von Glycol in Dioxan unlöslich waren, zeigten die von Hexamethylen- und Dekamethylenglycol in demselben leichte Löslichkeit. Auch ihre Temperaturbeständigkeit steht in Abhängigkeit von der Molekülgröße der an der Polymerisation beteiligten Komponenten, und immer beobachtet man, daß die Polymerisate mit höheren Glycolen sich bei tieferer Temperatur zersetzen als die mit niederen. Andererseits konnte beobachtet werden, daß die bei höherer Temperatur entstandenen Polymerisate eine größere thermische Beständigkeit zeigten als die bei niederen Temperaturen hergestellten.

In den nachstehenden Tabellen sind diese Beobachtungen für die Polymerisate, die durch Einwirkung von Adipyldiisocyanat bzw. Sebacyldiisocyanat auf Glycole bei Zimmertemperatur oder durch 4-stündiges Erhitzen unter Rückfluß in Dioxan entstanden sind, zusammengestellt:

I. Polymerisation von Adipyldiisocyanat mit Glycolen.

Ansatz mit 1 g Glycol-Komponente in 25 ccm Dioxan und Adipyldiisocyanat in Dioxan im Überschuß.

Komponente	Darstellung	Zers.-Temp.	Löslichkeit
Glycol	bei Zimmertemp.	201—208°	in Dioxan unlösl.
„	am Rückfl. erhitzt	206—211°	„ „ „
Hexamethylenglycol	bei Zimmertemp.	198—203°	„ „ „
„	am Rückfl. erhitzt	198—206°	„ „ „
Dekamethylenglycol	bei Zimmertemp.	149—160°	„ „ lösl.
„	am Rückfl. erhitzt	153—164°	„ „ „

II. Polymerisation von Sebacyldiisocyanat mit Glycolen.

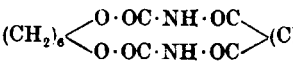
Ansatz wie bei I.

Komponente	Darstellung	Zers.-Temp.	Löslichkeit
Glycol	bei Zimmertemp.	189—194°	in Dioxan unlösl.
„	am Rückfl. erhitzt	185—198°	„ „ „
Hexamethylenglycol	bei Zimmertemp.	156—158°	in heißem Dioxan lösl., fällt in d. Kälte aus
„	am Rückfl. erhitzt	159—163°	desgl.
Dekamethylenglycol	bei Zimmertemp.	143—151°	in Dioxan lösl.
„	am Rückfl. erhitzt	144—153°	„ „ „

Die Untersuchungsergebnisse über diese Art von Polymerisaten erlauben bis jetzt keinen tieferen Einblick in die Konstitution der entstandenen Produkte, vor allem deshalb nicht, weil wir es hier mit amorphen Körpern zu tun haben, bei denen es in der Regel kein genaues Kriterium für ihre Einheitlichkeit gibt. Das allgemeine Charakteristikum dieser Heteropolymerisate ist, daß dieselben beim Erhitzen in einem größeren Temperaturintervall unter CO_2-Abspaltung und weitergehender Zersetzung schmelzen. Die in dieser Hinsicht gemachten Beobachtungen lassen darauf schließen, daß es sich hier um polymolekulare Produkte handelt, d. h. daß hier Gemische kettenförmiger, verzweigter oder eventuell ringförmiger Makromoleküle vorliegen, die sich im Polymerisationsgrad unterscheiden. Die Frage, ob in dem einen oder andren Falle kettenförmige, verzweigte oder ringförmige Makromoleküle vorliegen, kann auf Grund der uns zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden nur in vereinzelten Fällen mit größerer Wahrscheinlichkeit beantwortet werden. Bei Berücksichtigung der Analysendaten muß festgestellt werden, daß dieselben bei solchen niederpolymerisierten Produkten — was für diese Art von Heteropolymerisaten anzunehmen wäre — keinen wesentlichen Einblick in den inneren Aufbau geben können, da, bei Annahme kettenförmiger Gebilde, auch die Endgruppen des Moleküls entsprechenden Einfluß auf die prozentuale Zusammensetzung der Elemente im Makromolekül nehmen können.

Immerhin könnte man auf Grund der Elementaranalyse die Möglichkeit einer Ringbildung, vor allem bei den Polymerisaten, welche durch Einwirkung von Adipylisocyanat oder Sebacylisocyanat auf höhere Glycole entstanden sind, in Erwägung ziehen.

So errechnete sich aus den Analysendaten für die aus Hexamethylenglycol und Sebacylisocyanat bei gewöhnlicher Temperatur in Dioxan erhaltenen Produkte ein Komponentenverhältnis von 1 : 1, welcher Befund für einen Ring folgender Formulierung sprechen würde:



Auch die im Gegensatz zu Polymerisaten mit Glycol leichte Löslichkeit in Dioxan spricht für eine niedermolekulare Struktur, die mit Ringschluß am besten zu erklären ist. Ähnlich liegen die Dinge bei den anderen in Dioxan löslichen Polymerisaten aus Dekamethylenglycol und Adipyldiisocyanat bzw. Sebacyldiisocyanat, bei denen das Auftreten ringförmiger Moleküle in großem Maße wahrscheinlich ist. Die Löslichkeitsverhältnisse der Glycol-Polymerisate, die im experimentellen Teil näher beschrieben werden, sind ganz verschieden und hängen von den an der Polymerisation beteiligten Komponenten ab. Als gutes Lösungsmittel erwies sich für diese Polymerisate Pyridin, woraus dieselben auch gereinigt werden konnten.

Bei einer Reihe dieser Produkte wurden Molekulargewichtsbestimmungen vorgenommen, und zwar in Pyridin nach der Siedepunktsmethode. Nach den Resultaten liegen in allen Fällen höhermolekulare Substanzen vor, und zwar auch bei denen, die durch Ringschluß entstanden zu sein scheinen. Diese Erscheinung dürfte im letzteren Falle damit zusammenhängen, daß Assoziationsprodukte relativ kleinerer Molekeln vorliegen, also ähnlich wie es H. Staudinger auch bei Polyacrylsäuren und Poly-acrylsäure-estern[1]) annahm.

b) *Mit aliphatischen Diaminen.* Durch Einwirkung von Adipyldiisocyanat oder Sebacyldiisocyanat auf aliphatische

[1]) Helv. 12, 1122 (1929).

Diamine konnten durchwegs Produkte erhalten werden, die in dem angewandten Polymerisationsmedium unlöslich ausfielen. Nach üblicher Aufarbeitung und Trocknen im Hochvakuum wurden amorphe, zumeist spröde Pulver erhalten. Man muß auch hier annehmen, daß ein ähnliches Aufbauprinzip der einzelnen Komponenten besteht, wie bei den Polymerisaten mit Glycolen, d. h. daß auch in diesem Falle ketten- oder ringförmige Moleküle von einem verhältnismäßig niedrigen Polymerisationsgrad auftreten.

Die Produkte schmelzen gleichfalls in einem größeren Temperaturintervall unter Aufschäumen und Zersetzung, weshalb auf ihre Polymolekularität geschlossen werden kann. Im allgemeinen liegen die Zersetzungspunkte für die bei höheren Temperaturen erhaltenen Polymerisate höher als für die bei niederen. Andererseits ist die thermische Beständigkeit der Polymerisate, die höhere Diamine als Komponenten enthalten, geringer als die der Produkte, die mit niederen Diaminen entstanden sind. Auch liegen die Zersetzungspunkte der Adipyldiisocyanat-Polymerisate höher als die in analoger Weise mit Sebacyldiisocyanat erhaltenen Polymerisate.

Im folgenden sind diese Zusammenhänge der Übersicht halber für die Polymerisate, die durch Einwirkung von Adipyldiisocyanat bzw. Sebacyldiisocyanat auf aliphatische Diamine bei Zimmertemperatur oder durch 4-stündiges Erhitzen am Rückfluß in Dioxan entstanden sind, tabellarisch zusammengefaßt.

I. Polymerisation von Adipyldiisocyanat mit aliphatischen Diaminen.

Ansatz mit 1 g aliphatischer Diamine in 30 ccm Dioxan und Adipyldiisocyanat in Dioxan im Überschuß.

Komponente	Darstellung	Zers.Temp.
Äthylendiamin	bei Zimmertemp.	228—236°
,, ...	am Rückfl. erhitzt	234—241°
Pentamethylendiamin . .	bei Zimmertemp.	216—218°
,, . .	am Rückfl. erhitzt	217—222°
Octamethylendiamin . .	bei Zimmertemp.	201—206°
,, . .	am Rückfl. erhitzt	203—209°

II. Polymerisation von Sebacyldiisocyanat mit aliphatischen Diaminen.
Ansatz wie bei I.

Komponente	Darstellung	Zers.-Temp.
Äthylendiamin	bei Zimmertemp.	216—223°
„	am Rückfl. erhitzt	218—228°
Pentamethylendiamin . .	bei Zimmertemp.	203—211°
„ . .	am Rückfl. erhitzt	204—215°
Octamethylendiamin . .	bei Zimmertemp.	193—209°
„ . .	am Rückfl. erhitzt	197—212°

Gleichzeitig ist von Interesse, daß auch die Menge des zugesetzten Adipylisocyanates einen Einfluß auf die Eigenschaften der Polymeren hat: Bei einem Versuch, Adipylisocyanat in einem großen Überschuß auf Äthylendiamin durch 4-stündiges Erhitzen am Rückfluß zur Einwirkung zu bringen, wurde ein Polymeres erhalten, welches durch ein verhältnismäßig hochliegendes Zersetzungsintervall gekennzeichnet war. Schmelzp. 245—263°; Analyse: gef. C 48,94; 48,97 H 7,70; 7,47 N 17,22. Während die Polymerisate, die unter Zusatz von Adipylisocyanat in kleinerem Überschuß erhalten wurden, verhältnismäßig leicht in m-Kresol in Lösung gingen, ging das vorstehend beschriebene Produkt nur in ganz geringem Maße (etwa 3 Proc.) in Lösung; der Hauptanteil war nur begrenzt quellbar. Die physikalischen Eigenschaften des Polymerisates, und zwar seine Unlöslichkeit in organischen Solventien, deuten darauf hin, daß es komplizierter aufgebaut ist, als die in m-Kresol löslichen Produkte. Man könnte sich die Vorstellung machen, daß in diesem Falle auch Polymerisation sekundärer Art eintritt, die zur oben beschriebenen Vernetzung des Makromoleküls führt.

Einen Hinweis für eine solche Anlagerungsmöglichkeit könnte die Reaktion von Adipylisocyanat mit *Piperazin* geben, die in Dioxan augenblicklich selbst bei gewöhnlicher Temperatur unter Ausfällung eines weißen, voluminösen, unlöslichen Polymerisates verläuft. Nach dem Abfiltrieren und darauffolgenden Waschen mit Dioxan, Äthanol, Wasser, Methanol und Äther wurde ein weißes amorphes Pulver erhalten, welches in tiefsiedenden Lösungsmitteln unlöslich war. In höhersiedenden Lösungsmitteln, wie m-Kresol, war es löslich, woraus

es durch Umfällen mit Methanol gereinigt werden konnte. Schmelzp. 203—218°.

Die Polymerisate mit aliphatischen Diaminen sind in tiefsiedenden Lösungsmitteln unlöslich, in hochsiedenden meist unter Zersetzung löslich. Als ein gutes Lösungsmittel erwies sich m-Kresol, und zwar für die Polymerisate, deren Zersetzungstemperatur oberhalb der Siedetemperatur dieses Solvens lagen. Eine Molekulargewichtsbestimmung konnte daher in m-Kresol nach der Siedepunktsmethode nur in vereinzelten Fällen ausgeführt werden. Die erhaltenen Werte zeigen, daß hier Produkte makromolekularer Natur vorliegen.

Polymerisation von Adipylisocyanat oder Sebacylisocyanat mit trifunktionellen Komponenten

mit dreiwertigen Alkoholen, z. B. Glycerin, Triäthanolamin.

Hierbei sind ausschließlich Polymerisate erhalten worden, die in den angewandten Medien als unlösliche Produkte ausfielen. Nach Abfiltrieren unter Feuchtigkeitsausschluß und darauffolgendem Waschen mit Dioxan, Äthanol, Methanol, Wasser, Methanol, Äther und Trocknen i. Hochv. wurden amorphe, meist zusammengebackene, etwas zähe Massen erhalten. Es hat sich gezeigt, daß wir es hier mit Produkten zu tun haben, die in tiefsiedenden Solventien in stärkerem oder schwächerem Maße nur begrenzt quellbar sind — in hochsiedenden Solventien, wie m-Kresol, Monoacetin, Triacetin, Chinolin quellen dieselben meist stark auf und gehen beim Erhitzen unter Zersetzung in Lösung. Diese physikalischen Eigenschaften lassen auf ein vernetztes Makromolekül schließen. Es ist deshalb anzunehmen, daß kein wesentlicher Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit der verschiedenen Hydroxylgruppen im Glycerin besteht. Diese reaktionskinetischen Eigenschaften der Hydroxylgruppen in Glycerin konnten durch ihre Kondensationsfähigkeit mit Phtalsäure zu vernetzten Molekülen von C. Ellis[1]) und R. Houvink und K. H. Klaasens[2]) ebenfalls vollauf bestätigt werden. Die

[1]) Ind. Eng. Chem. 28, 1130 (1936).
[2]) Kolloid-Z. 70, 330 (1935).

letzteren Autoren stellten fest, daß sowohl bei niedrigen (180°) als auch bei höheren Temperaturen (260°) fast keine Kettenbildung, sondern sofortige Vernetzung nachzuweisen war, und haben daraus die Folgerung gezogen, daß die Hydroxylgruppen in ihrem Reaktionsvermögen sich nicht sehr voneinander unterscheiden können.

Bei Berücksichtigung der Analysendaten läßt sich ein Komponentenverhältnis der trifunktionellen Komponente: Acyldiisocyanat etwa 2 : 3 errechnen.

Kennzeichnend für diese Produkte ist ihre Unbeständigkeit beim Schmelzen, das unter lebhafter CO_2-Entwicklung vor sich geht. Im allgemeinen liegen die Zersetzungspunkte für die bei höheren Temperaturen erhaltenen Polymerisate höher als die für die bei niederen Temperaturen erhaltenen. Dabei ist die thermische Beständigkeit der Adipyldiisocyanatpolymerisate größer als die in analoger Weise mit Sebacyldiisocyanat erhaltenen Produkte

In den nachstehenden Tabellen sind die Zersetzungspunkte für diese Polymerisate zusammengestellt.

Polymerisation von Adipyldiisocyanat oder Sebacyldiisocyanat

I. *mit Glycerin.*

Ansatz mit 1 g Glycerin, 30 ccm Dioxan und Adipyldiisocyanat bzw. Sebacyldiisocyanat in Dioxan im Überschuß.

Komponente	Darstellung	Zers.-Temp.
Adipyldiisocyanat . . .	bei Zimmertemp.	198—203°
„ . . .	am Rückfl. erhitzt	203—208°
Sebacyldiisocyanat . . .	bei Zimmertemp.	183—187°
„	am Rückfl. erhitzt	184—189°

II. *mit Triäthanolamin.*

Ansatz wie bei I.

Komponente	Darstellung	Zers.-Temp.
Adipyldiisocyanat . . .	bei Zimmertemp.	225—227°
„ . . .	am Rückfl. erhitzt	226—229°
Sebacyldiisocyanat . . .	bei Zimmertemp.	161—168°
„	am Rückfl. erhitzt	166—172°

Molekulargewichtsbestimmungen konnten bei allen diesen Verbindungen wegen ihrer Unlöslichkeit nicht ausgeführt werden.

Zur Konstitutionsaufklärung dieser Heteropolymerisate wäre zu erwähnen, daß versucht wurde, durch Spaltung mit Säuren oder Laugen zu niedrig molekularen Verbindungen zurückzukommen, die brauchbare Anhaltspunkte bezüglich des Aufbaues der einzelnen Komponenten im Makromolekül geben könnten. Zur Hydrolyse der Polymerisate wurde konz. Salzsäure, Natronlauge, alkoholische Natronlauge verwendet: In allen Fällen bekam man Spaltprodukte schmieriger Konsistenz, die zur weiteren Identifizierung wegen ihrer schwierigen Krystallisation und des oft ähnlichen chemischen und physikalischen Verhaltens noch nicht herangezogen werden konnten.

Die Bedeutung der Polymerbrückenketten zeigt das Verhalten der Heteropolymerisate gegen thermische Einflüsse. Charakteristisch ist nämlich ihre leichte Zersetzung unter Abspaltung von CO_2 und anderer gasförmiger Produkte beim Schmelzen. Diese große Zerfallstendenz dürfte nicht nur in der heterogenen Natur des Makromolekülgerüstes liegen, sondern auch in der größeren Anhäufung saurer Gruppierungen an den gleichen Stickstoffatomen in der Polymerbrückenkette. Für die letztere Annahme sprechen die oft beobachteten ähnlichen Zerfallserscheinungen organischer Verbindungen, insbesondere solcher, bei denen die Anhäufung mehrerer Carboxylgruppen an dem gleichen Kohlenstoffatom erfolgt ist.

Zur Frage der Endgruppenbestimmung sei auf die schon im allgemeinen schwierige Festlegung derselben bei höhermolekularen Verbindungen hingewiesen. Die Entstehung solcher Endgruppen im Makromolekül ist auf die funktionellen Gruppen zurückzuführen, die nicht mehr zur Reaktion gekommen sind. Da die Polymerisationen unter Anwendung eines Überschusses an Acyldiisocyanat durchgeführt wurden, ist im allgemeinen anzunehmen, daß auch bei den entstandenen linearen oder dreidimensionalen Molekülen die Acylisocyangruppe als Endgruppe vorherrschend sein wird. Ihre analytische Erfassung stößt jedoch insofern auf Schwierigkeiten, da sie gegenüber äußeren Einflüssen sehr empfindlich ist.

Aus der Erwägung heraus, daß die Polymerisate den Polypeptidbindungen ähnliche Gruppierungen aufweisen, z. B.:

—CO·NH·CO·NH—, —O·CO·NH·CO—

wurde versucht, auch hier die Biuretreaktion anzuwenden. Die Abbauprodukte zeigten jedoch diese Reaktion nicht. Die Schwierigkeit in der Anwendung dieser Reaktion dürfte vor allem darin liegen, daß die angewandten Laugen auch in geringer Konzentration das Polymere nicht schonend abzubauen vermögen, also sie nicht so in Molekülfragmente zu zerlegen, daß sie auf die Biuretreaktion noch empfindlich wären. So wurde beobachtet, daß diese Produkte beim Behandeln mit verdünnter, z. B. 1—5-proc. KOH und NaOH in der Kälte nicht angegriffen, beim Erhitzen jedoch unter Sprengung der Polymerbrückenketten und NH_3-Entwicklung abgebaut werden. Auch unter Anwendung ammoniakalischer Kupfersulfatlösung oder Fehlingscher Lösung ist die Reaktion negativ verlaufen.

Eine andere Erklärung für das Ausbleiben der Biuretreaktion dürfte vielleicht in der Annahme liegen, daß bei der Hydrolyse Abbauprodukte entstehen, deren NH_2-Gruppen durch einen sauren Rest substituiert sind, wie es E. Fischer[1]) bei einigen synthetischen Peptiden, z. B. $HOOC.NH.CH_2.CO.NH.CH_2.CONH_2$, annimmt.

Weiterhin wurde das Verhalten der Polymerisate gegen *Brom* untersucht. Hierbei wurde gewöhnlich eine Suspension von etwa 1 g des entsprechenden Polymerisats in 50 ccm Chloroform durch mehrstündiges Erhitzen (etwa 4—6 Stunden) am Rückfluß mit Brom im Überschuß behandelt. Die erhaltenen bromierten Produkte stellten nach dem Abfiltrieren und Behandlung mit Äthanol, Methanol und Äther und darauffolgendem Trocknen i. Hochv. meist gelblichweiße bis hellbraune amorphe Pulver dar. Die an Glycerin- oder Triäthanolamin-Polymerisaten ausgeführten Bromierungsversuche zeigten, daß die Produkte meist geringe Mengen Brom aufzunehmen vermögen (etwa 1—6 Proc.), sonst aber keine wesentlichen Unterschiede in ihren physikalischen Eigenschaften gegenüber dem Ausgangsprodukt zeigen. Bei den durch Einwirkung von Acyldiisocyanat auf Glycole oder aliphatische Diamine erhaltenen Polymerisaten war die Menge des aufgenommenen Broms ganz verschieden, und stieg meist mit der Bromierungsdauer bis zu 12 Proc. Die bromierten Produkte wiesen in der Regel eine größere Löslichkeit auf, z. B. in heißem Wasser, Aceton, Dioxan u. a.

Einwirkung von Adipylisocyanat auf Cellulosederivate.

Da die Cellulose aus Glucoseanhydridketten mit je drei Hydroxylen auf einen Glycose-Baustein besteht, so könnte

[1]) B. 35, 1105 (1902).

man annehmen, daß sich dieselben wie ein polyfunktioneller aliphatischer Alkohol gegenüber Acyldiisocyanat verhalten wird.

Die Versuche zeigten jedoch, daß ein Reaktionsvermögen zwischen Adipylisocyanat und der im festen Zustand als Baumwolle, Zellstoff oder Kunstseide verwendeten Cellulose nicht besteht. Die Reaktion blieb auch dann aus, wenn aus Lösung frisch regenerierte Cellulose, deren Wasser durch Dioxan verdrängt worden war, zur Umsetzung mit Acyldiisocyanat gelangte. Allgemein wurden die Versuche in der Weise ausgeführt, daß man scharf getrocknete Cellulose in einem indifferenten Medium, wie Dioxan, Benzol, Äther mit überschüssigem Adipylisocyanat, bei gewöhnlicher oder erhöhter Temperatur, z. B. durch mehrstündiges Erhitzen am Rückfluß unter Feuchtigkeitsausschluß, einwirken ließ. Nach dem Entfernen des überschüssigen Adipylisocyanates durch rasches Absaugen und darauffolgendem Waschen mit Dioxan, Äthanol, Wasser, Methanol und Äther und Trocknen i. Hochv. wurde die Cellulose auf ihren Stickstoffgehalt geprüft, welcher jedoch in der Regel einen Wert von 0,1 Proc. nicht überstieg.

Entsprechend der in den vorstehenden Abhandlungen angestellten Überlegung, daß die Hydroxylgruppen der Celluloseketten durch gegenseitige Inanspruchnahme blockiert sind, stellten wir Versuche mit Cellulosederivaten an, die noch freie Hydroxyle enthalten.

Acetylcellulose, die noch freie OH-Gruppen besitzt, sogenanntes Zweieinhalbacetat, ist im Gegensatz zu Cellulose imstande, mit Acyldiisocyanaten zu reagieren, und dies sowohl in gelöstem wie in festem Zustand. Die entstandenen, bis zu 5 Proc. Stickstoff haltenden Produkte sind unlöslich in allen Lösungsmitteln, woraus geschlossen werden kann, daß eine Vernetzung der Hauptvalenzketten der Cellulose durch Isocyanatbrücken eingetreten ist. Da in die Acetylcellulose auf diese Weise Peptidbindungen eingeführt worden sind, sie gewissermaßen animalisiert worden ist, so sollte sie Affinität für Wollfarbstoffe erhalten haben. Das ist auch in erheblichem Maße der Fall. Färbeversuche mit Säurefarbstoffen, z. B. Ponceau 3R, Palatinechtscharlach, ergaben, daß mehrprocentige Farbflotten leicht erschöpft werden. Die Echtheit der

Anfärbungen gegen kaltes Wasser ist gut, minder gegen kochendes Wasser, noch weniger gegen heiße 2-proc. Seifenlösung.

Als weiteres Cellulosederivat mit freien Hydroxylgruppen wurde partiell *oxäthylierte Cellulose* der Einwirkung von Diisocyanaten unterworfen. Je nach dem Grade der Oxäthylierung wurden Präparate mit 2—6 Proc. N erhalten. Die vorher wasserlöslichen Oxäthylcellulosen waren dann in allen Medien unlöslich, was wieder für makromolekulare Vernetzung spricht. Im Falle der Oxäthylcellulosen dürften sowohl die primären Alkoholgruppen der Oxäthylgruppen wie auch die den Celluloseketten angehörigen Hydroxyle an der Reaktion beteiligt sein. Merkwürdig und für uns unerklärlich war der Befund, daß umgefällte oxäthylierte Cellulose nicht mit Adipyldiisocyanat zu reagieren vermag. Dieser Befund stellt ein gewisses Analogon dar zu der bekannten Beobachtung, daß regenerierte Cellulose sich bedeutend schwerer acetylieren läßt wie Fasercellulose.

Einwirkung von Adipyl-diisocyanat auf aromatische Polyhydroxylverbindungen.

Man sollte erwarten, daß Diisocyanate wie mit aliphatischen auch mit aromatischen Polyhydroxylverbindungen in glatter Reaktion hochmolekulare Stoffe ergeben. Das ist aber nicht der Fall. Wurde z. B. *Alizarin* in einem indifferenten Medium — Dioxan, Benzol mit Adipyldiisocyanat — umgesetzt, so trat auch beim Erhitzen unter Rückfluß keine Ausfällung eines unlöslichen Reaktionsproduktes auf. Erst nach längerer Zeit, 1—2 Tagen, wurde ein amorpher Körper von grüngelber Farbe abgeschieden. Aus dem zwischen 12 und 14 Proc. schwankenden Stickstoffgehalt der Verbindung kann geschlossen werden, daß hier ein Umsetzungsprodukt zwischen Alizarin und Adipyl-diisocyanat vorliegt. Daß Adipyl-diisocyanat imstande ist, mit Alizarin zu reagieren, wurde so ermittelt, daß Adipyl-diisocyanat im Unterschuß auf Alizarin zur Einwirkung gebracht wurde. Nach einigen Stunden war — kenntlich am Ausbleiben der Reaktion mit Wasser — kein Diisocyanat mehr vorhanden.

Bei der Umsetzung von Adipyl-diisocyanat mit *Purpurin*, 1,2,4-Trioxy-anthrachinon konnte überhaupt kein Ausfällungsprodukt erhalten werden, obwohl man gerade hier ein vernetztes Riesenmolekül erwarten sollte. Als Erklärung für diesen Befund könnte man vielleicht vermuten, daß die Assoziationskräfte zwischen den Hydroxylen der verschiedenen Purpurinmoleküle stärker sind als die reaktionskinetischen Kräfte der Isocyanatgruppen.

Experimenteller Teil.

Adipylchlorid: 100 g über P_2O_5 getrocknete Adipinsäure werden mit 130 g Thionylchlorid übergossen und auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Nach etwa 3 Stunden ist die Reaktion beendet; das überschüssige Thionylchlorid wird auf siedendem Wasserbad i. V. entfernt und der schwach bräunliche Rückstand destilliert. Hierbei geht das Säurechlorid bei 83—85°/1—2 mm als farblose ölige Flüssigkeit über. Die Reinausbeute beträgt 112 g = 89,6 Proc. d. Th.

Sebacylchlorid. 60 g Sebacinsäure werden mit 150 g Thionylchlorid etwa 2 Stunden am Rückflußkühler auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorids wird der Rückstand i. V. destilliert. Das Säurechlorid destilliert bei 109—110° 1—2 mm als farblose ölige Flüssigkeit über. Ausbeute 59 g = 83 Proc. d. Th.

Darstellung von Adipylisocyanat in ätherischer Lösung. In eine mit Eis gekühlte Suspension von 187,5 g frisch zubereiteten scharf getrockneten Silberisocyanates in 200 ccm über Natrium getrocknetem Äther wird im Verlauf von etwa 1 Stunde eine Lösung von 91,5 g Adipylchlorid in 100 ccm Äther unter Feuchtigkeitsausschluß und gleichzeitigem heftigen Schütteln eingetropft. Dann wird das Reaktionsgemisch 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehengelassen und unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit rasch durch eine Glasnutsche filtriert. Das Filtrat stellt eine Lösung von Adipylisocyanat in Äther dar, welches durch Überführen in das Adipinsäurediamid... wie folgt identifiziert wurde:

Etwa 20 ccm der ätherischen Lösung wurden unter Eiskühlung und schnellem Umrühren in 20 ccm destilliertem Wasser eingetragen; die Reaktion setzt sofort unter CO_2-Entwicklung und Ausfällung eines weißen krystallinen Niederschlages ein. Nach dem Absaugen und mehrmaligem Umfällen aus Äthanol mit Äther wurde ein weißes Krystallpulver erhalten, welches als *Adipinsäurediamid* erkannt wurde. Schmelzpunkt 219,6°.

25,21 mg Subst.: 0,04603 g CO_2, 0,01858 g H_2O. — 20,02, 21,55 mg Subst.: 3,30 (18°, 757 mm), 3,72 (18°, 740 mm) ccm N_2.

$C_6H_{12}O_2N_2$	Ber.	C 50,00	H 8,33	N 19,45
	Gef.	„ 49,85	„ 8,25	„ 19,25, 19,72.

In analoger Weise werden auch Lösungen von Adipylisocyanat in Dioxan und Benzol hergestellt und als solche zu Umsetzungen mit den entsprechenden Hydroxyl- oder Aminoverbindungen verwendet. Das Sebacylchlorid wurde auch nach O. Aschan und E. Björkman[1]) hergestellt.

Die *Darstellung von Sebacylisocyanat* erfolgt analog wie beschrieben. Die Identifizierung erfolgt gleichfalls über das entsprechende Säurediamid. Schmelzp. 206,3°.

23,25 mg Subst.: 0,05094 g CO_2, 0,02120 g H_2O. — 10,07, 25,73 mg Subst.: 1,26 (22°, 744 mm), 3,25 (21°, 728 mm) ccm N_2.

$C_{10}H_{20}O_2N_2$ Ber. C 60,0 H 10,0 N 14,0
Gef. „ 59,79 „ 10,20 „ 14,16, 14,04.

Umsetzung von Glycol mit Adipylisocyanat.

1. *Bei Eiskühlung in Dioxan.* Zu einer eisgekühlten Mischung von 1 g Glycol und 30 ccm Dioxan wurde unter Feuchtigkeitsausschluß und gleichzeitigem Rühren eine Lösung von Adipylisocyanat in Dioxan im Überschuß zutropfen gelassen. Die Reaktion verläuft mit deutlicher Wärmeentwicklung und augenblicklicher Ausfällung eines weißen, kompakten Niederschlages. — Das Vorhandensein eines Überschusses an Acyldiisocyanat wurde durch Versetzen einer Probe des Reaktionsgemisches mit Wasser festgestellt. Nach 1-stündigem Stehen bei Eiskühlung wurde das Produkt unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit durch eine Glasnutsche filtriert, mit Dioxan so lange gewaschen, bis kein Adipylisocyanat im Filtrat durch Versetzen mit Wasser mehr nachzuweisen war; danach nacheinander mit siedendem Äthanol, Wasser, Methanol und Äther gewaschen. Zur weiteren Reinigung wurde das erhaltene Polymerisat in heißem Pyridin gelöst und mit Äther ausgefällt, danach nach mehrmaligem Waschen mit Äther über P_2O_5 i. Hochv. getrocknet. Ausbeute 5,3 g.

Eigenschaften: Weißes, amorphes Pulver. Schmelzp. 202—206° unter Aufschäumen und gleichzeitiger Zersetzung. Es ist unlöslich in Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, Amylalkohol, Benzol, Ligroin, Toluol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Pyrrol, Cyclohexanol, Cyclohexanon, Cyclopentanol, Cyclohexen, Dimethylcyclohexan, Acetessigester, Essigsäureäthylester; etwas löslich in Piperidin, Anilin. Leicht löslich in heißem Pyridin, woraus es durch Äther, Methanol, Äthanol gut ausfällbar ist. In hochsiedenden organischen Lösungsmitteln wie m-Kresol, p-Xylenol, Chinolin, Monoacetin, Triacetin geht es bei längerem Erwärmen unter Zersetzung in Lösung. Gegen Laugen ist das Produkt in der Kälte gut beständig, beim Erwärmen geht es unter Zersetzung in Lösung. Bei längerem Kochen mit verdünnten anorganischen Säuren, wie HCl, HNO_3, H_2SO_4, geht es in Lösung. Fast vollkommen unlöslich in Eisessig, Essigsäureanhydrid, unlöslich in Essigsäure, leicht löslich in heißer Ameisensäure.

[1]) B. 31, 2350 (1898).

21,52 mg Subst.: 0,03695 g CO_2, 0,01064 g H_2O. — 25,19, 23,20 mg Subst.: 2,31 (22°, 756 mm), 2,13 (22°, 757 mm) ccm N_2.

$C_8H_8O_4N_2 + C_2H_6O_2$ Ber. C 46,51 H 5,43 N 10,85
Gef. „ 46,86 „ 5,53 „ 10,56, 10,83.

Eine Molekulargewichtsbestimmung in Pyridin nach der Siedepunktsmethode ausgeführt, ergab folgende Werte:

0,2536, 0,2428 g Subst. in 15,20, 15,20 g Pyridin, $\Delta t = 0{,}047$, 0,047°, Mol.-Gew. 1048, 1002.

2. *Bei Zimmertemperatur in Dioxan.* 1 g Glykol in 30 ccm Dioxan wurde mit Adipylisocyanat in Dioxan im Überschuß unter denselben Versuchsbedingungen zur Einwirkung gebracht. Bildung eines weißen, amorphen Niederschlages. Ausbeute 5,0 g. Weißes, amorphes Pulver. Schmelzp. 201—208° (Zers.).

24,31 mg Subst.: 0,04303 g CO_2, 0,01341 g H_2O. — 25,21, 23,22 mg Subst.: 2,38 (21°, 754 mm), 2,18 (21°, 757 mm) ccm N_2.

Gef. C 48,30 H 6,17 N 10,87, 10,85.

3. *In Dioxan bei Siedetemperatur.* In eine Lösung von 1 g Glykol in 30 ccm Dioxan wurde bei Siedehitze unter gleichzeitigem Stickstoffeinleiten eine Lösung von Adipylisocyanat in Dioxan im Überschuß tropfenweise unter gleichzeitigem Rühren eingetragen. Es trat sofort Ausfällung eines weißen, voluminösen Niederschlages ein. Nach 4-stündigem Erhitzen unter Rückfluß wurde das Produkt wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute 5,8 g.

Eigenschaften: Weißes, amorphes Pulver. Schmelzp. 206—210° (Zers.). In seinen physikalischen Eigenschaften verhält es sich ganz ähnlich den vorher genannten Produkten.

23,45 mg Subst.: 0,04215 g CO_2, 0,1178 g H_2O. — 24,32, 25,43 g Subst.: 2,03 (22°, 756 mm), 2,17 (22°, 756 mm) ccm N_2.

Gef. C 49,05 H 5,62 N 9,61, 9,82.

Mol.-Gew.-Best.: 0,2542, 0,2586 g Subst. in 15,20, 15,20 g Pyridin, $\Delta t = 0{,}041$, 0,040 Mol.-Gew. 1203, 1254.

4. *Bei Zimmertemperatur in Benzol.* Analoger Reaktionsverlauf wie in Dioxan. Schmelzpunkt des Reaktionsproduktes 203—208° (Zers.).

Gef. C 46,07 H 6,14 N 10,16, 9,92

0,3252, 0,2564 g Subst. in 15,20, 15,20 g Pyridin, $\Delta t = 0{,}053$, 0,039, Mol.-Gew. 1191, 1276.

5. *Bei Siedetemperatur von Benzol* wurde ebenfalls ein Produkt von gleichen Eigenschaften (Schmelzp. 204—209°) erhalten.

Gef. C 46,25 H 6,94 N 12,18, 12,23.

0,2253 g Subst. in 15,20 g Pyridin, $\Delta t = 0{,}036°$, Mol.-Gew. 1215.

Glykol + Sebacylisocyanat.

1. *Bei Zimmertemperatur in Dioxan.* Zu 1 g Glycol in 30 ccm Dioxan wurde Sebacylisocyanat in Dioxan im Überschuß unter üblichen Versuchsbedingungen hinzugegeben. Die Reaktion trat sofort unter Wärmeentwicklung und Ausfällung eines weißen, kompakten Niederschlages ein. Nach 1-stündigem Stehen wurde das Polymerisat wie oben beschrieben aufgearbeitet. Ausbeute: 6,2 g.

Eigenschaften: Weißes, amorphes Pulver. Schmelzp. 189—194° unter Zersetzung (CO_2). Unlöslich in Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, Amylalkohol, Aceton, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol, Toluol, Ligroin, Schwefelkohlenstoff, Cyclohexanol, Cyclopentanon, zum Teil kolloidal löslich in Cyclopentanol, leicht löslich in heißem Pyridin, Pyrrol, Acetessigester. In Formamid ist es in der Hitze leicht löslich, beim Abkühlen fällt es wieder aus. In hochsiedenden Solventien, wie m-Kresol, p-Xylenol, Chinolin, Monoacetin, Triacetin, geht es leicht beim Erwärmen in Lösung. Die Schmelze mit Campher ist nicht klar, die mit Naphtalin leicht opalescent.

In verdünnten Laugen ist das Produkt beim Kochen leicht löslich. 10-proc. Sodalösung löst es auch beim längeren Erhitzen nur zum Teil auf. Beim Erwärmen mit verdünnten Säuren geht das Produkt leicht in Lösung. Fast vollkommen unlöslich in 10-proc. Essigsäure, löslich unter vorhergehender Aufquellung in Eisessig, schwer löslich in Essigsäureanhydrid. Aus der letzteren Lösung fällt Wasser eine weiße, amorphe Substanz, die in Äthanol leicht löslich ist.

24,89, 25,12 mg Subst.: 48,54, 48,98 mg CO_2, 15,71, 15,92 mg H_2O. — 25,42, 24,38 mg Subst.: 1,98, (22°, 755 mm) 1,88 (21°, 754 mm) ccm N_2.

$C_{12}H_{16}O_4N_2 + C_2H_6O_2$

Ber.	C 53,5	H 7,00	N 8,9
Gef.	,, 53,22, 53,21	,, 7,06, 7,09	,, 8,95, 8,88.

Aus den Analysendaten könnte man auf das Vorliegen ringförmiger Moleküle schließen; nach den Molekulargewichtsbestimmungen ist das Produkt jedoch höher polymerisiert, ein Befund, der vielleicht durch Assoziierung solcher Ringmoleküle zu erklären wäre:

0,2988, 0,2129 g Subst. in 15,20, 15,20 g Pyridin, $\Delta t = 0{,}043$, 0,028°, Mol.-Gew. 1348, 1476.

2. *Bei Siedetemperatur in Dioxan* wurde nach 4-stündigem Erhitzen ein Produkt erhalten (Schmelzp. 185—198° u. Zers.), welches sich in seinem Löslichkeitsvermögen nicht merklich von den vorstehend näher beschriebenen Produkten unterscheidet. Ausbeute 5,8 g.

23,72, 24,10 mg Subst.: 49,79, 50,32 mg CO_2, 16,50, 16,82 g H_2O. — 25,42, 25,02 mg Subst.: 2,32 (20°, 749 mm), 2,30 (20°, 748 mm) ccm N_2.

Gef. C 57,28, 56,98 H 7,79, 7,81 N 10,48, 10,54.

0,2542, 0,2586 mg Subst. in 15,20, 15,20 g Pyridin, $\Delta t = 0{,}041$, 0,040°, Mol.-Gew. 1203, 1254.

3. *Bei Zimmertemperatur in Benzol* führte die Reaktion zu einem Produkt von ganz ähnlichen Eigenschaften. Schmelzp. 183—186° (Zers.). Ausbeute 6,4 g.

22,14 mg Subst.: 42,48 mg CO_2, 14,30 mg H_2O. — 23,70, 24,38 mg Subst.: 1,82 (20°, 745 mm), 1,84 (20°, 748 mm) ccm N_2.

Gef. C 52,36 H 7,23 N 8,77, 8,65.

0,3458, 0,2522 g Subst. in 15,20, 15,20 g Pyridin, $\Delta t = 0{,}044$, 0,031°, Mol.-Gew. 1525, 1578.

Hexamethylenglykol + Adipylisocyanat.

Bei erhöhter Temperatur in Dioxan. 1 g Hexamethylenglycol wurde in 30 ccm Dioxan in der Wärme gelöst; in die noch warme Lösung (50—60°) wurde unter den sonst üblichen Versuchsbedingungen Adipylisocyanat in Dioxan im Überschuß tropfenweise eingetragen. Die Reaktion trat sofort unter Ausfällung eines weißen, voluminösen Niederschlages ein. Nach 1-stündigem Stehen wurde unter Feuchtigkeitsausschluß filtriert; das unlösliche Polymerisat durch Waschen mit heißem Dioxan vom überschüssigen Adipylisocyanat befreit, darauf nacheinander mit heißem Äthanol, Wasser, Methanol und Äther gewaschen, Zur weiteren Reinigung wurde das Produkt mehrere Male aus heißem Pyridin mit Äther umgefällt und über P_2O_5 i. Hochv. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausbeute 3,2 g.

Eigenschaften: Weißes, amorphes Pulver. Schmelzp. 198—203° (Zers.). Unlöslich in den bereits früher erwähnten Lösungsmitteln, leicht löslich in heißem Pyridin, Pyrrol und Formamid. In Acetessigester löst es sich in der Hitze leicht auf und fällt beim Erkalten wieder aus. In m-Kresol, Chinolin, Acetin, Triacetin, p-Xylenol löst sich das Produkt unter Zersetzung auf.

Auch beim Erwärmen unlöslich in verdünnten Säuren, dagegen leicht löslich in konz. Säuren. Sehr leicht löslich in verdünntem NaOH beim Erwärmen, dagegen unlöslich in konz. NH_4OH. Durch Kochen mit 2 n-Sodalösung geht es erst nach längerem Kochen in Lösung. Die aus dieser Lösung mit verdünnter Salzsäure ausgefällte Substanz ist bei Zusatz von verdünntem Ammoniak schon in der Kälte leicht löslich. Fast vollkommen unlöslich in Essigsäure, zum Teil löslich in Eisessig, unlöslich in Essigsäureanhydrid und sehr leicht löslich in Ameisensäure.

22,36, 24,20 mg Subst.: 43,98, 47,20 mg CO_2, 14,42, 15,78 mg H_2O. — 27,91, 25,32 mg Subst.: 1,70 (20°, 752 mm), 1,53 (20°, 749 mm) ccm N_2.

Gef. C 53,68, 53,22 H 7,22, 7,29 N 7,02, 6,94.

0,2638, 0,2520 g Subst. in 15,20, 15,20 g Pyridin, $\Delta t = 0{,}036$, 0,032°, Mol.-Gew. 1422, 1528.

2. *Umsetzung bei Siedehitze von Dioxan.* Ein Ansatz mit 1 g Hexamethylenglykol in 30 ccm Dioxan und Adipylisocyanat in Dioxan im Überschuß wurde unter üblichen Versuchsanordnungen 4 Stunden unter Rückfluß bei gleichzeitigem Stickstoffeinleiten erhitzt. Das ausgefällte Polymerisat wird wie unter 1. weiter aufgearbeitet. Ausbeute 3,2 g. Gelblich-weißes, amorphes Pulver. Schmelzp. 185—198° (Zers.). Löslichkeit wie beim vorstehend beschriebenen Produkt.

25,28 mg Subst.: 50,63 mg CO_2, 16,10 mg H_2O. — 26,13, 24,28 mg Subst.: 1,85 (22°, 741 mm), 1,62 (22°, 745 mm) ccm N_2.

Gef. C 54,62 H 7,12 N 7,99, 7,53.

0,4823 g Subst. in 15,20 g Pyridin, $\Delta t = 0{,}054°$, Mol.-Gew. 1734.

Hexamethylenglykol + Sebacylisocyanat.

1. *Bei erhöhter Temperatur in Dioxan.* Eine auf etwa 60° erwärmte Lösung von 1 g Hexamethylenglykol in 30 ccm Dioxan wurde mit Sebacylisocyanat in Dioxan im Überschuß bei sonst üblichen Versuchsbedingungen versetzt. Ausfällung eines unlöslichen Polymerisates wurde nicht beobachtet; erst nach längerem Stehen in der Kälte erstarrte das Reaktionsgemisch zu einer gallertartigen, durchsichtigen Masse, welche beim Erwärmen wieder in Lösung ging. Aus dem Reaktionsgemisch wurde mit Äther ein weißer, amorpher Niederschlag gefällt, der zur weiteren Reinigung aus Pyridinlösung mit Äther umgefällt wurde. Ausbeute 3,3 g.

Eigenschaften: Weißes, paraffinartiges Produkt. Schmelzp. 156 bis 158° (Zers.). Leicht löslich in Propylalkohol, Amylalkohol, Dioxan, Toluol, Pyrrol, Pyridin, Acetessigester, Essigsäureanhydrid, Essigsäure, Ameisensäure. Schwer löslich in Benzol, Ligroin, Cyclohexanon, unlöslich in Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Schwefelkohlenstoff. In verdünnten Säuren geht es beim längeren Erhitzen in Lösung. Gegen verdünnte Laugen ist das Produkt in der Kälte beständig, erst durch längeres Erhitzen geht es in Lösung.

24,74, 23,20 mg Subst.: 53,31, 49,89 mg CO_2, 18,11, 17,02 mg H_2O. — 22,71, 23,41 mg Subst.: 1,56 (20°, 756 mm), 1,62 (20°, 756 mm) ccm N_2.

$C_{18}H_{30}O_6N_2$ (1 : 1)

Ber.	C 58,38	H 8,11	N 7,56
Gef.	„ 58,80, 58,69	„ 8,19, 8,21	„ 7,96, 8,02.

0,3528, 0,3248 g Subst. in 15,20, 15,20 g Pyridin, $\Delta t = 0{,}046$, 0,043°, Mol.-Gew. 1488, 1466.

2. *Bei Siedetemperatur in Dioxan.* Die Erscheinungen waren wie unter 1. beschrieben. Das Produkt entspricht durchaus dem dort beschriebenen. Zersetzungsp. 159—163°.

20,48mg Subst.: 42,88 mg CO_2, 15,54 mg H_2O. — 21,07 mg Subst.: 1,55 ccm N_2 (21°, 734,6 mm).

Gef. C 57,27 H 8,51 N 8,26.

Ähnlichen Verlauf nahmen auch die Polymerisationsversuche beim Erhitzen der beiden Komponenten im Bombenrohr bei 100, 120, 150 und 180°, und immer konnte beobachtet werden, daß das bei höheren Temperaturen klare Reaktionsgemisch beim Erkalten in eine gallertartige durchsichtige Masse überging. Dieselbe wurde in analoger Weise mit Äther aufgearbeitet. Die erhaltenen Produkte zeigen ganz ähnliche physikalische Eigenschaften wie die vorhin beschriebenen.

Erhitzt bei 100°:	Zersetzungsp.	153—158°
„ „ 120°:	„	154—161°
„ „ 150°:	„	152—156°
„ „ 180°:	„	148—156°.

Dekamethylenglykol + Adipylisocyanat.

Zu einer Lösung von 1 g Dekamethylenglycol in 30 ccm Dioxan wurde unter sonst üblichen Versuchsbedingungen Adipylisocyanat in Dioxan im Überschuß hinzugegeben. Eine Ausfällung eines Polymerisates fand nicht statt, auch beim längeren Stehen blieb das Reaktionsgemisch flüssig. Es wurde mit Äther versetzt und der anfallende Niederschlag wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute 2,3 g. Weißes, amorphes Pulver. Schmelzp. 149—160° (Zers.). Unlöslich in den meisten Lösungsmitteln. Zum Großteil löslich in Cyclohexanol, Cyclopentanol, Cyclohexanon, leicht löslich in Ameisensäure, Dioxan, Pyridin, Pyrrol und Formamid; in m-Kresol, Chinolin usw. ist das Produkt unter Zersetzung löslich. Mit Campher gibt es eine kolloidale Schmelze. Mit verdünnten Säuren oder Laugen geht es erst durch längeres Kochen in Lösung.

20,19 mg Subst.: 42,33 mg CO_2, 13,77 mg H_2O. — 22,98, 24,36 mg Subst.: 1,70 (21°, 755 mm), 1,83 (21°, 755 mm) ccm N_2.

$C_{16}H_{30}O_6N_2$ (1:1)	Ber.	C 58,38	H 8,11	N 7,56
$C_{24}H_{39}O_{10}N_4$ (1:2)	„	„ 55,12	„ 6,71	„ 9,89
	Gef.	„ 57,21	„ 7,63	„ 8,53, 8,67.

0,2562, 0,3624 g Subst. in 15,20, 15,20 g Pyridin, $\Delta t = 0{,}041$, 0,057°, Mol.-Gew. 1213, 1234.

Bei der Umsetzung der beiden Stoffe in siedendem Dioxan (4 Stunden) wurde in einer Ausbeute von 2,3 g ein gleichartiges Produkt erhalten. Schmelzp. 153—164° (Zers.).

21,42, 25,36 mg Subst.: 43,10, 51,14 mg CO_2, 14,78, 17,39 mg H_2O. — 24,23, 20,88 mg Subst.: 1,54, (19°, 743 mm), 1,40 (22°, 741 mm) ccm N_2.

Gef. C 54,89, 55,00 H 7,72, 7,67 N 7,20, 7,49.

Dekamethylenglykol + Sebacylisocyanat.

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie beim zuvor beschriebenen Präparat werden ganz analoge Erscheinungen beobachtet.

Ausbeute 2,6 g aus 1 g Glycol. Schmelzp. 143—151° (Zers.). Löslichkeit wie bei dem zuvor beschriebenen Produkt.

21,34, 24,35 mg Subst.: 47,77, 54,30 mg CO_2, 16,25, 18,20 mg H_2O. — 20,86, 24,04 mg Subst.: 1,08 (21°, 755 mm), 1,23 (21°, 754 mm) ccm N_2.

$C_{22}H_{38}O_6N_2$ (1 : 1) Ber. C 61,97 H 8,92 N 6,57
Gef. „ 61,06, 60,86 „ 8,52, 8,36 „ 5,97, 5,89.

0,2602, 0,3262 g Subst. in 15,20, 15,20 g Pyridin, $\Delta t = 0{,}048$, 0,059°, Mol.-Gew. 1052, 1073.

Beim Kochen der Komponenten in Dioxan entstand ein gleichartiges Produkt. Ausbeute 2,4 g. Schmelzp. 144—153° (Zers.).

Gef. C. 60,13 H 9,75 N 5,83.

Umsetzung von Acyl-diisocyanaten mit aliphatischen Diaminen.

Die Reaktionen wurden bei Eiskühlung, Zimmertemperatur oder Siedetemperatur von Dioxan, Benzol oder Äther vorgenommen. In jedem Fall waren die physikalischen Eigenschaften der anfallenden Produkte gleichartig. Im nachstehenden seien daher nur typische Umsetzungen mit einzelnen aliphatischen Diaminen näher beschrieben.

Äthylendiamin + Adipylisocyanat.

Zu 1 g Äthylendiamin in 30 ccm Dioxan wurde eine Lösung von Adipylisocyanat in Dioxan im Überschuß unter den üblichen Bedingungen zugegeben. Es trat sofort heftige Reaktion unter deutlicher Wärmeentwicklung und Bildung eines weißen, kompakten Niederschlages ein; derselbe wurde nach 1-stündigem Stehen unter Feuchtigkeitsausschluß abgesaugt; mit heißem Dioxan, Äthanol, Wasser, Methanol und Äther behandelt, schließlich aus m-Kresol mit Äther einige Male umgefällt, mit Äther gewaschen und über P_2O_5 i. Hochv. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausbeute 5,2 g.

Eigenschaften: Weißes, amorphes Pulver vom Schmelzp. 234 bis 241° (Zers.). Unlöslich in den meisten Lösungsmitteln, ziemlich leicht nach vorhergehendem Aufquellen in Ameisensäure. Beim Kochen mit Anilin, Nitrobenzol und Formamid geht die Substanz zum Teil in Lösung. In Pyridin und in Piperidin quillt sie ziemlich stark auf, ferner ist sie zum Teil löslich in Campher und Dekalin, löslich in m-Kresol, p-Xylenol. In hochsiedenden Lösungsmitteln wie Triacetin, Monoacetin ist das Produkt unter Zersetzung löslich, in verdünnten Säuren erfolgt nach längerem Erhitzen Lösung. In verdünnten Laugen ist es schon durch längere Einwirkung in der Kälte zum Großteil löslich.

25,10, 23,24 mg Subst.: 45,93, 42,32 mg CO_2, 15,89, 14,48 mg H_2O. — 22,10, 23,47 mg Subst.: 4,00 (18°, 750 mm), 4,25 (18°, 744 mm) ccm N_2.

Gef. C 49,91, 49,64 H 7,08, 6,97 N 20,95, 20,80.

Mol.-Gew.-Best. in m-Kresol.

0,2628, 0,3628 g Subst. in 20,2, 20,2 g m-Kresol, $\Delta t = 0{,}041$, 0,055°, Mol.-Gew. 1244, 1280.

Äthylendiamin + Sebacylisocyanat.

Ein Ansatz mit 1 g Äthylendiamin in 30 ccm Dioxan und Sebacylisocyanat in Dioxan im Überschuß wurde 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Umsetzung erfolgte unter augenblicklicher Ausfällung eines amorphen, voluminösen Niederschlages, welcher nach 1-stündigem Stehen in der beim vorigen Präparat beschriebenen Weise aufgearbeitet wurde. Zur weiteren Reinigung wurde es aus m-Kresol mit Äther umgefällt. Ausbeute 5,1 g. Weißes, amorphes Pulver vom Schmelzp. 218—228° (Zers.). Die Löslichkeit entspricht etwa der des vorher beschriebenen Polymeren.

20,83, 21,33 mg Subst.: 43,53, 44,51 mg CO_2, 16,24, 16,35 mg H_2O. — 22,79, 22,97 mg Subst.: 3,62 (20°, 731 mm), 3,55 (19°, 756 mm) ccm N_2.

Gef. C 56,99, 56,91 H 8,72, 8,58 N 17,80, 17,97.

0,2743, 0,3263 g Subst. in 20,2, 20,2 g m-Kresol, $\Delta t = 0{,}042$, 0,047°, Mol.-Gew. 1267, 1346.

Pentamethylendiamin + Adipylisocyanat.

Zu 0,5 g Pentamethylendiamin in 20 ccm Dioxan wurde Adipylisocyanat in Dioxan im Überschuß zugegeben. Es trat sofort Reaktion unter Ausfällung eines weißen kompakten Niederschlages ein. Die wie üblich verarbeitete Substanz schmilzt bei 216—218° (Zers.) und ist in den meisten Lösungsmitteln unlöslich. Leicht löst sie sich in reiner Ameisensäure. Zum Großteil ist sie löslich in heißem Pyridin, Piperidin und Anilin. Leicht löslich in m-Kresol beim Erwärmen. Von verdünnten Laugen wird das Produkt erst beim Erwärmen gelöst. Ziemlich leicht löslich in anorganischen Säuren beim Erwärmen.

23,61 mg Subst.: 45,58 mg CO_2, 14,10 mg H_2O. — 22,64, 19,54 mg Subst.: 3,71 (23°, 736,3 mm), 3,16 (21°, 744 mm) ccm N_2.

Gef. C 52,65 H 6,68 N 18,30, 18,37.

0,4536, 0,3621 g Subst. in 20,2, 20,2 g m-Kresol, $\Delta t = 0{,}0430$, 0,0320°, Mol.-Gew. 2047, 2196.

Pentamethylendiamin + Sebacylisocyanat.

0,5 g Pentamethylendiamin in 20 ccm Dioxan wurden mit Sebacylisocyanat in Dioxan im Überschuß durch Erhitzen unter Rückfluß zur

Einwirkung gebracht. Die Reaktion trat augenblicklich unter Ausfällung eines gallertartigen Niederschlages ein; derselbe wurde nach 1-stündigem Stehen unter Feuchtigkeitsausschluß abgesaugt und wie üblich weiter verarbeitet. Ausbeute 1,8 g. Schmelzp. 204—215° (Zers.). Unlöslich in den niederen Lösungsmitteln, zum Teil löslich in Pyridin, Anilin mit kolloidaler Trübung. Löslich in m-Kresol und Formamid, unter Zersetzung in p-Xylenol, Chinolin, Monoacetin, Triacetin, in verdünnten Laugen beim Erwärmen. Aus verdünnter salpetersaurer Lösung fällt nach dem Erkalten ein weißer Niederschlag aus, welcher in Dioxan leicht löslich ist.

22,84 mg Subst.: 48,17 mg CO_2, 17,93 mg H_2O. — 20,58, 22,39 mg Subst.: 3,21 (23°, 740 mm), 3,47 (24°, 740 mm) ccm N_2.

Gef. C 57,52 H 8,78 N 17,51, 17,34.

0,3628, 0,3292 g Subst. in 20,2, 20,2 g m-Kresol, $\Delta t = 0{,}055$, 0,048°, Mol.-Gew. 1280, 1331.

Octamethylendiamin + Adipylisocyanat.

Ansatz mit 0,5 g Octamethylendiamin in 20 ccm Dioxan und Adipylisocyanat im Überschuß wurde 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das ausgefällte Produkt, 1,32 g, schmilzt bei 203—209° (Zers.). Löslichkeitsverhältnisse etwa wie bei dem zuvor beschriebenen Polymeren.

21,95, 23,52 mg Subst.: 46,80, 50,09 mg CO_2, 11,27, 11,82 mg H_2O. — 13,28, 20,25 mg Subst.: 1,98 (24°, 739 mm), 2,98 (24°, 737 mm) ccm N_2.

Gef. C 58,15, 58,08 H 5,74, 5,62 N 16,66, 16,40.

Octamethylendiamin + Sebacylisocyanat.

Ansatz mit 0,5 g Octamethylendiamin in 20 ccm Dioxan, unter Erhitzen (4 Stunden). Ausbeute 1,2 g. Schmelzp. 197—212° (Zers.). In den Eigenschaften stimmt die Substanz mit den zuvor beschriebenen Polymeren überein.

24 37, 20,69 mg Subst.: 55,90, 47,59 mg CO_2, 12,72, 10,59 mg H_2O. — 21,79, 22,45 mg Subst.: 2,56 (25°, 736 mm), 2,66 (23°, 734 mm) ccm N_2.

Gef. C 62,56, 62,73 H 5,84, 5,72 N 13,03, 13,20.

Eine Mol.-Gew.-Bestimmung konnte wegen der Unlöslichkeit des Produktes in organischen Solventien nicht ausgeführt werden.

Umsetzung von Adipylisocyanat bzw. Sebacylisocyanat mit trifunktionellen Komponenten.

Die Umsetzungen von Adipyl- bzw. Sebacylisocyanat mit dreiwertigen Alkoholen, Glycerin und Triäthanolamin, wurden

unter denselben Bedingungen vorgenommen, wie die von Glycolen und aliphatischen Diaminen. Die bei Eiskühlung, Zimmertemperatur und Siedetemperatur von Dioxan, Benzol oder Äther erhaltenen Produkte zeigen in ihren physikalischen Eigenschaften keine wesentlichen Unterschiede. In allen Fällen entstehen Produkte, welche in organischen Solventien unlöslich sind. Bei Anwendung hochsiedender Lösungsmittel, deren Siedepunkte höher liegen als die Zersetzungstemperaturen der Umsetzungsprodukte, findet nur ein Lösen unter Zersetzung statt. In nachstehendem seien Beispiele solcher Reaktionen angeführt.

Glycerin + Adipylisocyanat.

Zu 1 g Glycerin in 40 ccm Dioxan wurde Adipylisocyanat in Dioxan im Überschuß hinzugegeben. Die Reaktion trat sofort unter Ausfällung eines weißen, kompakten Niederschlages ein. Nach 1-stündigem Stehen wurde das Polymerisat unter Feuchtigkeitsausschluß rasch abgesaugt, durch Waschen mit heißem Dioxan vom überschüssigen Adipylisocyanat befreit, danach nacheinander mit siedendem Äthanol, Wasser, Methanol und Äther gewaschen und über P_2O_5 i. Hochv. getrocknet. Auswage 4,23 g. Weiße, zusammengebackene, etwas spröde Masse. Schmelzp. 198—203° (Zers.). In tiefsiedenden organischen Lösungsmitteln unlöslich. Löslich unter vorhergehender Aufquellung und Zersetzung in m-Kresol, p-Xylenol, Chinolin, Triacetin, Nitrobenzol. Löslich in verdünnten Laugen bei längerem Erwärmen. Fast unlöslich in verdünntem NH_4OH, leicht löslich in konz. NH_4OH durch Erwärmen. Zum Teil löslich in heißer Ameisensäure.

28,41, 26,88 mg Subst.: 49,07, 46,40 mg CO_2, 14,49, 13,39 mg H_2O. — 22,52, 22,90 mg Subst.: 2,08 (20°, 733 mm), 2,08 (20°, 734 mm) ccm N_2.

Für Adipylisocyanat–Glycerin (3 : 2).

Ber.	C 46,64	H 5,18	N 10,88
Gef.	„ 47,11, 47,08	„ 5,71, 5,57	„ 10,38, 10,22.

Glycerin + Sebacylisocyanat.

1 g Glycerin in 40 ccm Dioxan wurde in einem Überschuß von Sebacylisocyanat bei Eiskühlung zur Einwirkung gebracht. Die Reaktion trat sofort unter Bildung eines weißen, gallertartigen Niederschlages ein; derselbe wurde abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 5,2 g. Weiße, zähe Masse vom Schmelzp. 183—186° (Zers.). Löslichkeit wie bei dem zuletzt beschriebenen Addukt. In verdünnten Säuren und Alkalien erst nach längerem Erhitzen löslich.

25,77, 28,49 mg Subst.: 49,90, 54,93 mg CO_2, 15,79, 17,78 mg H_2O. — 29,46, 25,54 mg Subst.: 2,28 (20°, 758 mm), 1,96 (21°, 750 mm) ccm N_2.

Für Isocyanat-Glycerin (3 : 2).

Ber.	C 53,62	H 6,81	N 8,94
Gef.	„ 52,84, 52,62	„ 6,86, 6,98	„ 8,99, 8,79.

Triäthanolamin mit Adipylisocyanat.

1 g Triäthanolamin in 40 ccm Äther wurde mit einem Überschuß von Adipylisocyanat in Äther bei Eiskühlung zur Einwirkung gebracht. Die Reaktion trat sofort unter Bildung eines weißen, gallertartigen Niederschlages ein, der mit heißem Dioxan, Äthanol, Wasser, Methanol und Äther gewaschen wurde. Ausbeute 2,6 g. Schmelzp. 221—226° (Zers.). In den Eigenschaften gleicht das Addukt denen des Glycerins.

26,35, 25,34 mg Subst.: 46,65, 44,79 mg CO_2, 16,13, 15,47 mg H_2O. — 24,46, 25,34 mg Subst.: 2,54 (22°, 754 mm), 2,56 (22°, 752 mm) ccm N_2.

Für Isocyanat-Triäthanolamin (3 : 2).

Ber.	C 48,76	H 6,09	N 12,64
Gef.	„ 48,31, 48,21	„ 6,85, 6,83	„ 11,92, 11,54.

Triäthanolamin + Sebacylisocyanat.

Ein Ansatz mit 1 g Triäthanolamin in 40 ccm Äther und Adipylisocyanat wurde 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach 1-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde der gallertartige Niederschlag in der vorstehend geschilderten Weise behandelt. Ausbeute 3,2 g. Schmelzp. 165 bis 170° (Zers.). Eigenschaften wie dort.

21,70, 24,69 mg Subst.: 43,16, 48,90 mg CO_2, 14,92, 17,33 mg H_2O. — 21,91, 20,78 mg Subst.: 1,75 (21°, 755 mm), 1,60 (18°, 761 mm) ccm N_2.

Für Isocyanat-Triäthanolamin (3 : 2).

Ber.	C 54,65	H 7,40	N 10,62
Gef.	„ 54,28, 54,05	„ 7,70, 7,85	„ 9,21, 9,04.

[Mitteilungen aus dem Chemischen Laboratorium der Bayer. Akademie der Wissenschaften zu München.]

Zum Abbau von Essigsäure, Acetaldehyd und Citronensäure im Gewebe.

Über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge LII;

von *Heinrich Wieland* und *R. Gottfried Jennen*

(unter Mitarbeit von Werner Schwarze).

Mit 9 Figuren im Text.

(Eingelaufen am 10. Juli 1941.)

1. Versuche mit Essigsäure.

Die Essigsäure wird nicht nur von einzelligen Organismen wie Hefe, sondern auch in den Zellen der höheren Lebewesen mit besonderer Leichtigkeit oxydativ abgebaut. Sie bildet an sich keinen Bestandteil der Nahrungsmittel, und man kann deshalb mit einiger Wahrscheinlichkeit vermuten, daß sie beim Abbau höherer Substrate, wohl von Fetten oder Kohlehydraten als Zwischenstufe auftritt. Die Zahl der Möglichkeiten, die so zu Essigsäure führen können, ist beschränkt. Von den Fettsäuren her kann man auf dem Weg der β-Oxydation nach F. Knoop zu ihr gelangen, während beim Abbau der Kohlehydrate die Brenztraubensäure ihre Vorstufe bilden müßte. Hier kommt die einfache Decarboxylierung mit nachfolgender Dehydrierung des Acetaldehyds in Betracht (z. B. bei Hefe) oder aber das von H. A. Krebs[1]) diskutierte Schema der Dismutation, nach dem neben Essigsäure und CO_2 Milchsäure entsteht.

$$2CH_3\cdot CO\cdot CO_2H \longrightarrow CH_3\cdot CO_2H + CO_2 + CH_3\cdot CHOH\cdot CO_2H\,.$$

In einer früheren Arbeit[2]) ist gezeigt worden, daß beim aeroben Abbau von Essigsäure durch Hefe erhebliche Mengen

[1]) Biochem. J. **31**, 645, 661 (1937).

[2]) A. **499**, 213 (1932).

von *Bernsteinsäure* entstehen. Ob diese Bernsteinsäure durch unmittelbare Dehydrierung von 2 Mol Essigsäure entsteht:

$$HO_2C\cdot CH_3 + H_3C\cdot CO_2H - 2H \longrightarrow HO_2C\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CO_2H,$$

oder ob sie das Zwischenprodukt eines Kreisprozesses höherer Ordnung bildet, ist bis heute noch nicht entschieden.

Daß die Bernsteinsäure von der Citronensäure (aus Oxalessigsäure und Essigsäure) aus über die bekannten Zwischenstufen *cis*-Aconitsäure, Isocitronensäure, α-Ketoglutarsäure in der Hefe gebildet worden sei, wird durch die Ergebnisse einer Untersuchung von R. Sonderhoff und H. Thomas[1]) unwahrscheinlich gemacht. Diese Autoren fanden, daß Hefe aus Trideutero-essigsäure $CD_3\cdot CO_2H$ deuterierte Bernsteinsäure bildet, die doppelt so viel schweren Wasserstoff enthielt als sie, aus Citronensäure nach dem obigen Reaktionsverlauf gebildet, enthalten dürfte, nämlich beinahe 2 D statt nur eines einzigen.

Versuche, eine Synthese von Citronensäure aus Oxalessigsäure und Essigsäure im tierischen Gewebe nachzuweisen, haben kein positives Ergebnis gehabt.

Wir haben nun zuerst einmal geprüft, von welchen Organen Acetat abgebaut wird. Die manometrische Messung der Sauerstoffaufnahme allein gibt keine einwandfreie Auskunft darüber. Wohl entscheidet ihre Steigerung bei Gegenwart von Acetat für dessen Beteiligung am enzymatischen Abbau. Dagegen kann aus unverändertem oder vermindertem Sauerstoffverbrauch nicht ohne weiteres geschlossen werden, daß Acetat nicht umgesetzt werde. Will man ganz sicher gehen, muß man die manometrische Prüfung durch die analytische Bestimmung der nach Abschluß eines Versuches noch vorhandenen Essigsäure ergänzen. Denn es besteht die Möglichkeit, daß die Eigenatmung des Gewebes durch das Acetat herabgesetzt, und so bei gleichbleibender oder verminderter Sauerstoffaufnahme die Beteiligung des Acetats verschleiert wird.

Die gestreifte Muskulatur, die wir untersucht haben, Brustmuskel der Taube und Schenkelmuskel vom Rind, besitzt nicht die Fähigkeit, dem Organbrei zugesetztes Acetat oxydativ abzubauen. Bei Gegenwart von Acetat wird der Sauerstoffver-

[1]) A. 530, 195 (1937).

brauch nicht gesteigert, und wir haben uns mehrfach davon überzeugt, daß die dem Muskelbrei von einem frisch getöteten Tier als Natriumsalz zugesetzte Essigsäure nach mehrstündiger Einwirkung bei 36° nicht umgesetzt war. Man kann daraus mit einiger Wahrscheinlichkeit folgern, daß Essigsäure nicht als Zwischenprodukt des Kohlehydratabbaus im Muskel auftritt. Aber ganz sicher ist dieser Schluß nicht. Es wäre nämlich

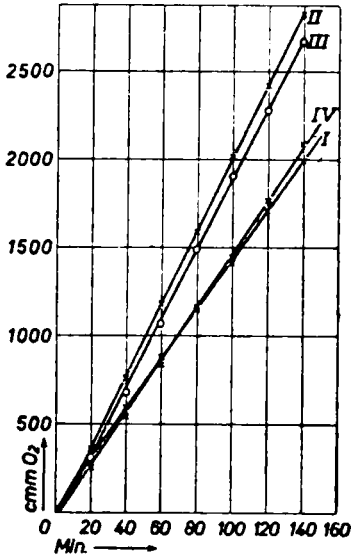


Fig. 1.

Rattennierenschnitte in Ringer-Krebs (ohne $NaHCO_3 + CO_2$) mit Acetat verschiedener Konzentration. Je 100 mg Gewebe (Trockengewicht). I $^m/_{25}$-, II $^m/_{50}$-, III $^m/_{100}$-Acetat, IV ohne Zusatz.

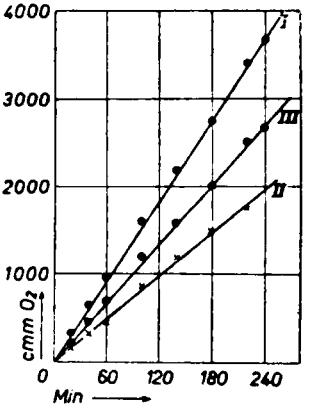


Fig. 2.

Rattennierenschnitte + Acetat, je 100 mg Trockengewicht.
I Niere + $^m/_{50}$-Acetat,
II „ + $^m/_{50}$-Acetat + $^m/_{100}$-Malonat.
III „ ohne Zusatz.

denkbar, daß durch die im Gewebe enthaltenen Reservestoffe die enzymatische Leistungsfähigkeit gedeckt wird, so daß von einem Überangebot kein Gebrauch gemacht werden kann, und zugesetztes Material ungenützt bleibt.

Im Gegensatz zum Muskel vermag die *Niere* Essigsäure kräftig abzubauen.

Die in den Fig. 1 und 2 wiedergegebenen Versuche über die Steigerung der O_2-Aufnahme bei Zusatz von Acetat sind mit *Ratten*nierenschnitten ausgeführt. Man erkennt, daß die optimale Acetatkonzentration bei $^m/_{50}$ liegt, daß ihre Erhöhung auf $^m/_{25}$ bereits zu einer Verminderung des Sauerstoffverbrauchs Anlaß gibt. Ferner zeigt sich in Fig. 2, freilich nur in *einem* Ansatz, daß die Reaktion durch $^m/_{100}$-Malonat ziemlich stark gehemmt wird. Da die Hemmung durch Malonsäure für

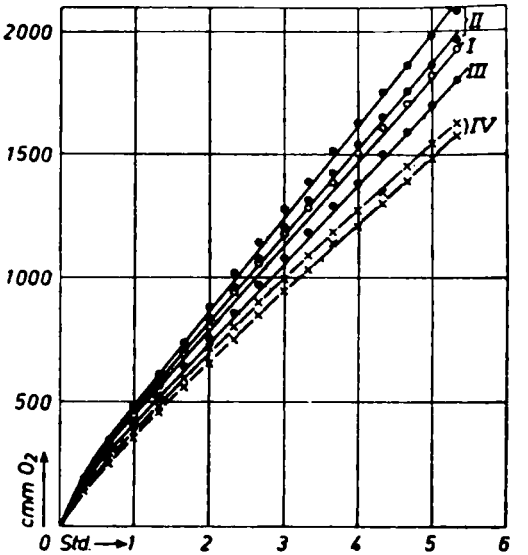


Fig. 3.

Rinderniere (Brei), je 1 g in Ringer-Krebs (ohne $NaHCO_3 + CO_2$)
$T = 37{,}2°$.
I $^m/_{25}$-, II $^m/_{50}$-, III $^m/_{200}$-Acetat, IV ohne Zusatz.

die Succinodehydrase spezifisch ist, läßt sich mit einiger Wahrscheinlichkeit annehmen, daß auch in der Niere (ebenso wie in der Hefe) der Abbau der Essigsäure über die Bernsteinsäure geht.

Für die präparative Untersuchung des Acetatabbaus haben wir *Rinderniere* verwendet. Aus Fig. 3 ersieht man, daß die Steigerung des Sauerstoffverbrauchs durch Acetat in der gleichen Weise erfolgt wie bei Rattenniere.

Die Versuche, bei denen der Umsatz analytisch bestimmt wurde, entsprechen in ihrer Anordnung durchaus den für den Abbau der Brenztraubensäure durch Niere[1]) beschriebenen.

Außer der umgesetzten *Essigsäure* wurde das entwickelte *Kohlendioxyd* bestimmt, in einigen Ansätzen auch *Bernsteinsäure* und *Milchsäure*. Zum Vergleich wurde der Umsatz im zusatzfreien Organbrei vom gleichen Tier untersucht, ebenso das Verhalten von Acetat im anaeroben Medium. Die Ergebnisse von 5 Versuchsreihen finden sich in nachstehender Tabelle.

Der Einsatz von Na-Acetat betrug jeweils 4 Mmol, die in 25 ccm Wasser gelöst, zusammen mit 125 ccm Ringer-Phosphatlösung, 50 g Nierenbrei zugemischt wurden. Versuchsdauer 4 Stunden unter Schütteln im Thermostaten bei 37°. Nach Beendigung des Versuchs wurden in die geschlossene Flasche 50 ccm 2 n-Schwefelsäure eingeführt; zur CO_2-Bestimmung wurde durch die auf 90° erwärmte Suspension 3 Stunden lang reiner Stickstoff geleitet. Die Bestimmung der Essigsäure erfolgte nach Enteiweißen mit 6 ccm 50-proc. Phosphorwolframsäure nach der sehr guten Methode von Friedemann und Graeser[2]).

Mmol Acetat umgesetzt	2,2	1,78	0,62	1,58	1,42
Mmol CO_2 (mit Acetat)	—	8,7	7,25	8,71	9,4
Mmol CO_2 (ohne Acetat)	—	—	—	5,8	7,3
Mmol CO_2 (unter N_2)	—	0,81	0,72	—	—

Im anaeroben Ansatz findet keine Abnahme der Essigsäure statt. In der frischen Niere (50 g) wurde ein Essigsäuregehalt von 0,1—0,2 Mmol gefunden. Die Menge der Bernsteinsäure und auch der Milchsäure bleibt gegenüber dem Gehalt der frischen Niere an diesen Säuren unverändert. Auch wurde in 2 Ansätzen, die außer Acetat (4 Mmol) *Malonat* (1 Mmol) enthielten, kaum eine Vermehrung der Bernsteinsäure festgestellt, obwohl der enzymatische Abbau der Bernsteinsäure durch Malonat gehemmt wird.

Es waren, unter gleichen Bedingungen wie oben, 2,2 und 2,15 Mmol Essigsäure verbraucht. Bernsteinsäure gefunden: 6,1 und 9,8 mg gegen 4,5 und 7,5 mg im parallelen Leerversuch. Offenbar war die Konzentration an Malonat zu gering.

Citronensäure und α-Ketoglutarsäure konnten weder in den aeroben noch in den anaeroben Acetatversuchen nachgewiesen werden.

---

[1]) A. **542**, 155 (1939).

[2]) J. Biol. Chem. **123**, 161 (1938).

Zum Abbau von Essigsäure in Lungengewebe. Versuche, die von P. Liang und H. Walch in zahlreicher Wiederholung ausgeführt wurden, liegen 4—5 Jahre zurück. Sie beschränken sich auf die Messung der Sauerstoffaufnahme von Lungenschnitten

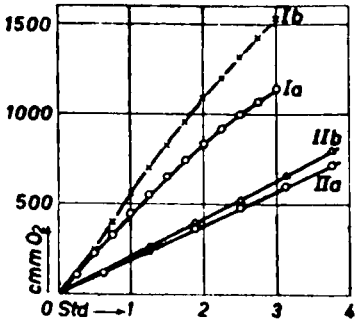


Fig. 4.

Lungenschnitte von der Ratte in Krebsscher Lösung ohne Carbonat. Je 100 mg *Trockengewicht*. $T = 37{,}5°$. 2 Versuchsreihen: Ia und IIa ohne Zusatz, Ib $^m/_{100}$-, IIb $^m/_{50}$-Acetat.

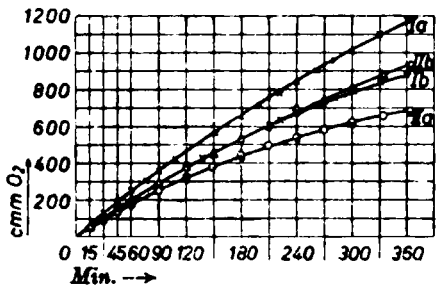


Fig. 5.

Lungenschnitte vom Meerschweinchen mit Acetat in Ringerlösung. Je 300 mg. $T = 37{,}5°$.
I Versuchsbeginn 55 Minuten nach Tötung des Tieres
II „ 83 „ „ „ „ „
Ia und IIa ohne Zusatz, Ib und IIb an Acetat $^m/_{35}$

der Ratte, des Kaninchens, des Meerschweinchens und des Huhns. In vielen Fällen war eine deutliche Steigerung der aeroben Reaktion zu beobachten, wie dies die Fig. 4, 5 und 6 zeigen. Bei manchen Präparaten war kein Effekt festzustellen.

Bedauerlicherweise ist das präparativ-analytische Material so spärlich, daß unsere Angaben über die Fähigkeit der Lunge, Essigsäure abzubauen, nicht so bestimmt gefaßt werden können, wie im Fall der Niere.

Es wird noch ein in größerem Maßstab von P. Liang durchgeführter Versuch mit Schweinelunge mitgeteilt.

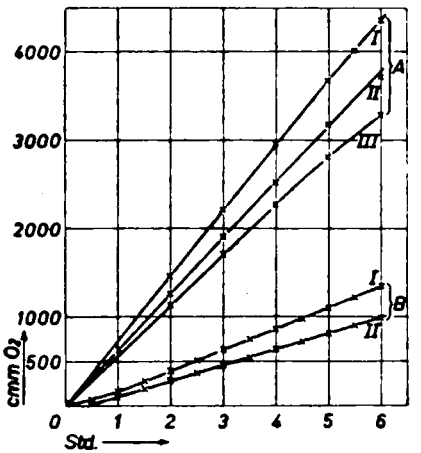


Fig. 6.

A. Lungenschnitte vom Kaninchen in Ringerlösung. 1 g Gewebe. I mit $^m/_{30}$-, II mit $^m/_{300}$-Acetat, III ohne Zusatz.

B. Lungenschnitte vom Huhn. 108 mg Gewebe (Trockengewicht). I mit $^m/_{50}$-Acetat, II ohne Zusatz.

In großen Schüttelgefäßen, deren Manometerrohre mit Quecksilber gefüllt waren und in denen 50 ccm Reaktionsflüssigkeit (unter Sauerstoff) geschüttelt wurden, bestimmte man zuerst den O_2-Verbrauch gleicher Ansätze mit und ohne Acetat. Jedes Gefäß enthielt 10 g in der Fleischmaschine zerkleinerter Lunge von einem kurz zuvor geschlachteten Schwein. Mit Ringerlösung wurde überall das Vol. von 50 ccm hergestellt, die Versuche mit Acetat waren daran $^m/_{100}$. $T = 37{,}5°$.

Nach 5 Stunden hatten die 2 zusatzfreien Gefäße 15,27 und 15,20 ccm O_2 aufgenommen, die 3 mit Acetat 18,76, 18,50, 18,06 ccm. Die Mehraufnahme beträgt also i. D. 3,2 ccm O_2, das sind 17,5%.

In den vereinigten 3 Ansätzen mit Acetat wurde nun die noch vorhandene Essigsäure in der üblichen Weise bestimmt. Sie enthielten 4,85 ccm $^n/_{10}$-Essigsäure gegen 15,0 ccm zugesetzter Säure.

Demnach sind 10,15 ccm oder etwas mehr als 1 Mmol Essigsäure durch das Lungengewebe oxydiert worden. Der Umsatz kommt dem in der Niere festgestellten nahezu gleich.

Zur Kontrolle wurde auch die flüchtige Säure in den zusatzfreien Ansätzen bestimmt. In 20 g Lungenbrei wurden 0,72 ccm $^n/_{10}$-Essigsäure durch Titration bestimmt.

In einem zweiten größeren Versuch von W. Schwarze wurden von 50 g Schweinelunge von 4 Mmol eingesetzter Essigsäure nur 0,25 Mmol verbraucht.

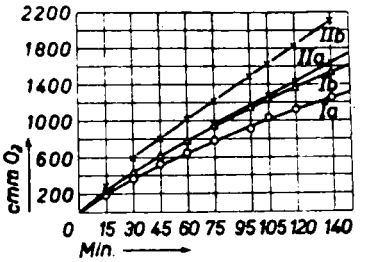


Fig. 7.

Mäuse-leber und -nierenschnitte mit und ohne $^m/_{35}$-Acetat. Ringerlösung. 37,5°. Versuchsbeginn 65 Min. nach Tötung des Tieres. Je 400 mg Organ.
Ia Leber ohne, Ib mit Acetat
IIa Niere „ , IIb „ „

Über eine Erhöhung des Gasstoffwechsels in der Lunge der Katze durch Acetat liegt eine Mitteilung von E. A. Gowo-rowitsch[1]) vor.

Wir haben weiter festgestellt, daß auch in der *Leber* ein Abbau von Essigsäure erfolgt. Die Versuche darüber sind noch nicht abgeschlossen. Fig. 7 gibt dafür einen vorläufigen Beleg.

2. Die Umsetzung von Acetaldehyd in der Niere.

In der letzten Mitteilung ist berichtet worden, daß in der gestreiften Muskulatur Acetaldehyd auch nicht spurenweise verändert wird. Dagegen findet in der Niere ein recht erheblicher Verbrauch von zugesetztem Aldehyd statt, und zwar sowohl

[1]) Bull. de Biol. et de Méd. exp. III, 225 (1937).

unter aeroben wie auch anaeroben Bedingungen. Der aerobe Umsatz ist um etwa 50 Proc. höher als der anaerobe, aber auch dieser übertrifft bei gleicher Konzentration der Zugabe (4 Mmol) den von Acetat.

Im anaeroben Ansatz wird der zugefügte Aldehyd in Essigsäure und Alkohol verwandelt; die Menge des gebildeten Alkohols ist in einigen Versuchen größer als die der Essigsäure. Die Tatsache, daß anaerob Essigsäure (neben Alkohol) entsteht, zeigt an, daß in der Niere eine *Aldehydmutase* vorhanden ist. Der bisweilen beobachtete Überschuß an Alkohol erklärt sich wohl dadurch, daß der Aldehyd wie andere Carbonylverbindungen (Brenztraubensäure, Oxalessigsäure) zum Teil auch als Wasserstoffacceptor für Donatoren, die wohl aus dem Kohlehydratabbau stammen, benutzt wird.

Bei Gegenwart von Sauerstoff tritt die Bildung von Alkohol zurück; die Hauptmenge des eingesetzten Acetaldehyds wird als Essigsäure vorgefunden. Eine Alkoholdehydrase fehlt aber in der Niere; wir haben in mehreren Versuchen zugesetzten Alkohol nach der üblichen Einwirkungsdauer unverändert zurückerhalten. Die Menge des im aeroben Versuch bestimmten Alkohols gibt also über den Umfang der Mutasereaktion Auskunft. Was an Essigsäure darüber hinaus gebildet wurde, ist das Produkt einer in der Niere vorhandenen *Aldehydrase*, die die Dehydrierung des Aldehydhydrats durch Sauerstoff katalysiert.

Da nach den zuerst hier mitgeteilten Befunden über das Schicksal der Essigsäure in der Niere deren wenigstens teilweises Verschwinden zu erwarten war, mußte eine Erklärung für diesen Widerspruch gegeben werden. In einem vergleichenden Versuch, in dem der Abbau von Acetat neben dem von Acetat + Aldehyd in der Niere geprüft wurde, gab sich der Aldehyd als der den Abbau der Essigsäure hemmende Faktor zu erkennen.

Die Ausführung der Versuche mit Acetaldehyd geschah wie bisher in 1000 ccm-Flaschen. 50 g Niere, 100 ccm Ringer- und 4 ccm $^{m}/_{1}$-Acetaldehydlösung. Die Flaschen wurden zuerst mit O_2 oder N_2 gefüllt und dann wurde der Aldehyd zugegeben.

Dauer 3 Stunden. Zeit zwischen Schlachtung des Tieres und Versuchsbeginn 1—$1^1/_2$ Stunden. Abstoppen der Reaktion mit 30 ccm

Schwefelsäure und Enteiweißen mit 10 ccm 50-proc. Phosphorwolframsäure. Auffüllen auf 250 ccm.

Zur *Aldehydbestimmung* wurden 100 ccm Flüssigkeit mit Gewebe abgemessen, der Aldehyd wurde durch 2-stündiges Durchleiten von Stickstoff im siedenden Wasserbad ausgetrieben und in einem mit *frischer* Natriumbisulfitlösung beschickten 10-Kugelrohr aufgefangen. Der Überschuß von Sulfit wurde mit Jodlösung beseitigt, dann die Aldehydverbindung mit Bicarbonat zerlegt und das Sulfit mit $^n/_{100}$-Jodlösung titriert.

Zur *Essigsäurebestimmung* wurde aus den restlichen 150 ccm das Gewebe abgeschleudert und die klare Lösung verwendet. Nach der Vakuumdestillation wurde das Destillat schwach alkalisch eingedampft. Nach Ansäuern mit verdünnter H_2SO_4 Essigsäuredestillation nach Friedemann und Graeser[1]) mit Magnesiumsulfat unter Zusatz von HgO und etwas Silbersulfat, um die Salzsäure zu binden.

Zur *Alkohol*bestimmung wurden 50 ccm bei gewöhnlichem Druck zu $^3/_4$ abdestilliert. Das Destillat wurde auf 50 ccm aufgefüllt. Je 2 ccm davon zur Alkoholbestimmung. Die Lösung wurde mit eingestellter schwefelsaurer Bichromatlösung 10 Minuten im Dampfbad erhitzt, der Überschuß von Bichromat mit Jod und Thiosulfat zurücktitriert.

		1	2	3	4	5	6	7
Mmol Aldehyd umgesetzt . .	aerob	2,40	1,86	3,33	1,96	3,68	3,88	3,02
	anaerob	1,24	1,90	2,61	1,50	2,52	3,47	1,90
Alkohol	aerob	0,62	0,92	—	0,57	0,41	0,17	0,39
	anaerob	1,07	0,66	1,83	1,16	0,92	1,63	0,75
Essigsäure . . .	aerob	0,25	1,07	1,60	1,41	2,54	2,99	2,02
	anaerob	0,11	0,97	0,84	0,31	1,44	1,33	0,93

Die Blindwerte für den Essigsäuregehalt der Niere, die in den Versuchen 5 und 7 bestimmt wurden, betrugen 0,15 und 0,23 Mmol.

Versuch mit 4 Mmol Acetat und 4,16 Mmol Acetaldehyd.

a) Acetat ohne Aldehyd — Verbrauch: 2,13 Mmol Essigsäure

b) mit Aldehyd — Verbrauch an Aldehyd: 2,86 Mmol; Essigsäure nach dem Versuch: 5,86 Mmol.

Der Umsatz an Acetat in a) entspricht den früher gefundenen Werten. Die große Menge Essigsäure, die in b) bei Gegenwart von Acetaldehyd gefunden wird, setzt sich zusammen aus dem unveränderten Einsatz von 4 Mmol und der

[1]) Vgl. Anm. 2, S. 259.

Menge, die aus Aldehyd unter aeroben Bedingungen gemäß obiger Tabelle entstanden ist. Der Abbau von Essigsäure kann also nur ein geringer sein.

3. Der Abbau der Citronensäure durch Rinderniere.

Die Vielseitigkeit der enzymatischen Leistung der Niere kommt auch in der Dehydrierung der Citronensäure zum Ausdruck, deren biologischer Abbauweg (über Isocitronensäure, Ketoglutarsäure und Bernsteinsäure) von Martius[1]) aufgeklärt worden ist. Der Umsatz in der Niere entspricht etwa dem von Essigsäure. Es ist bemerkenswert, daß auch im anaeroben Versuch ein Verbrauch von Citronensäure stattfindet, wie dies von Wieland, Crawford und Walch[2]), sowie von Deffner[3]) für Bakterien nachgewiesen worden ist. Während hierbei neben wenig Ameisensäure sehr viel Essigsäure gebildet wird, kommt es in der Niere kaum zu einer Vermehrung der Essigsäure und überhaupt nicht zum Auftreten von Ameisensäure. Es ist zu vermuten, daß auch dem anaeroben Abbau der Citronensäure das Martiussche Schema zugrunde liegt. Eine wesentliche Vermehrung der Bernsteinsäure gegenüber dem parallel laufenden aeroben Versuch ließ sich nicht feststellen. Die Reaktion muß noch eingehender untersucht werden, insbesondere im Hinblick darauf, ob nicht durch enzymatische Hydrierung von Aconitsäure Tricarballylsäure oder von Ketoglutarsäure α-Oxyglutarsäure entstanden ist. Letzteres wäre nicht unwahrscheinlich.

Einsatz 4 Mmol Na-Citrat. Versuchsführung und Aufarbeitung wie bei den anderen Substraten. Versuchsdauer 3 Stunden. Bestimmung der Citronensäure nach der nicht sehr genauen Methode von Kometiani.

Die parallel vorgenommenen Ansätze unter Sauerstoff sind auch in der folgenden Tabelle wiedergegeben.

Die Bestimmung der *Essigsäure* in Versuch 3 ergab in den Ansätzen mit Citrat aerob 0,3, anaerob 0,15, im aeroben Leerversuch 0,24 Mmol. α-Ketoglutarsäure war in keinem Falle nachzuweisen.

---

[1]) H. **247**, 10 (1937); **257**, 29 (1938).
[2]) A. **525**, 119 (1936); Sonderhoff u. Deffner, A. **525**, 132 (1936).
[3]) A. **536**, 44 (1938); Deffner u. Franke, A. **541**, 85 (1939).

		1	2	3
Mmol Citrat (umgesetzt)	aerob	1,84 (1,58)	2,28 (2,07)	2,45 (2,26)
	anaerob	1,24 (0,91)	0,88 (0,51)	0,65 (0,25)
CO_2	aerob	7,26	7,25	9,15
	anaerob	1,4	0,99	0,55
CO_2 (ohne Citrat)	aerob	3,77	3,67	7,00
	anaerob	0,8	1,28	—
Bernsteinsäure (mit Citrat)	aerob	0,26	—	0,31
	anaerob	0,41	—	0,21
Bernsteinsäure (ohne Citrat)	aerob	0,18	—	0,25
	anaerob	0,05	—	—

Die aeroben Versuche bieten kein besonderes Interesse über die Feststellung hinaus, daß auch in der Niere, die daraufhin bisher nicht untersucht zu sein scheint, Citronensäure, und zwar mit ziemlicher Geschwindigkeit abgebaut werden kann. Unter der Annahme, daß das bestimmte Kohlendioxyd im wesentlichen aus der Oxydation der Citronensäure stammt, eine Annahme, die dadurch gerechtfertigt ist, daß Zwischenprodukte des Abbaues nur in geringer Menge angetroffen wurden, kommt man zu dem Schluß, daß der Abbau im wesentlichen total ist. Dabei muß man berücksichtigen, daß der ermittelte Umsatz zu hoch herauskommt, da die mit der nicht umgesetzten Citronensäure im Gleichgewicht vorhandene Isocitronensäure–Aconitsäure (10—15 Proc.) kein Pentabromaceton bildet und daher bei der Bestimmungsmethode nicht erfaßt wird. Die korrigierten Werte sind in Klammern beigefügt. Außerdem sind Äpfelsäure–Fumarsäure nicht bestimmt worden.

Die Dehydrierung der Citronensäure durch Niere mit *Methylenblau* als Wasserstoffacceptor wurde untersucht, weil man sehen wollte, wie weit unter diesen Umständen der Abbau geht. Anders als in den gleichartigen Versuchen unter Sauerstoff führt der Abbau der Citronensäure hier nur bis zur Stufe der *α-Ketoglutarsäure* und *Bernsteinsäure*. Es wird daher viel weniger Kohlendioxyd gebildet, wiewohl der Umsatz mit MB hinter dem mit Sauerstoff kaum zurücksteht.

Die Ausführung der Versuche erfolgte in Schüttelenten mit 1200 ccm Inhalt. 50 g Nierenbrei wurden in 130 ccm Ringerphosphat suspendiert und mit 20 ccm $^m/_{10}$-Citrat versetzt. Die Gefäße wurden dann evakuiert,

mit Stickstoff gefüllt und anschließend wieder evakuiert. Beim Versuch ohne Citrat wurden 50 g Niere in 150 ccm Ringer suspendiert. Badtemperatur 37°. Versuchsdauer 4 Stunden.

Die 1-proc. wäßrige Methylenblaulösung wurde in Anteilen zu je 25 ccm durch einen aufgesetzten Tropftrichter zugegeben. Nach der Entfärbung der Lösung folgte die nächste Zugabe.

Beim Versuch mit Citrat wird anfangs eine schnelle Entfärbung des Methylenblaus beobachtet, die allmählich langsamer wird.

Im Leerversuch werden die ersten beiden Anteile Methylenblau noch schnell entfärbt, die weiteren langsamer als im Versuch mit Citrat.

Die Kohlensäure wird durch Erhitzen des Reaktionsgemisches im siedenden Wasserbad und Durchleiten von Stickstoff aus schwefelsaurer Lösung ausgetrieben. Beim Enteiweißen mit Na-Wolframat bzw. Phosphorwolframsäure fallen Methylenblau und Leukomethylenblau vollständig mit dem Eiweiß aus. Aufgefüllt wurde auf 1000 ccm. Nach Zentrifugieren erhält man eine ganz schwach blaue Lösung, die nach Filtration praktisch frei von Methylenblau ist.

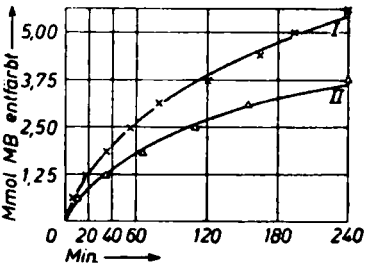


Fig. 8.

Dehydrierung von Citronensäure durch Methylenblau.
I Niere mit Citrat. II Niere ohne Citrat.

In aliquoten Teilen wurde die Citronensäure nach Kometiani und die Bernsteinsäure durch Extraktion mit Äther bestimmt. Im Rückstand der ersten Ätherextraktion wurde mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin die *α-Ketoglutarsäure* als Dinitrophenylhydrazon gefällt (Schmelzp. 217°) und gewogen. Die so bestimmte Ketoglutarsäure wurde von der Menge der nach der Oxydation bestimmten *Bernsteinsäure* in Abzug gebracht, da ja aus jener dabei Bernsteinsäure entsteht.

Der Unterschied in der Entfärbungsgeschwindigkeit von zusatzfreiem und citrathaltigem Ansatz kommt in der Fig. 8 zum Ausdruck; die einzelnen Werte sind naturgemäß nicht sehr genau, da die völlige Entfärbung nicht jeweils abgewartet wurde.

	1	2
Umsatz an Citrat (Mmol) . .	1,86 (1,60)	1,62 (1,34)
CO_2 „ . .	2,59	2,27
α-Ketoglutarsäure „ . .	0,23	0,18
Bernsteinsäure „ . .	0,6	0,8

Die in Klammern gesetzten Werte für den Citratverbrauch sind unter Berücksichtigung der noch im Reaktionsgemisch enthaltenen Menge von Isocitronensäure-Aconitsäure korrigiert. Im Versuch ohne Citrat wurden 1,54 Mmol CO_2 und 0,15 Mmol Bernsteinsäure bestimmt.

Die geringe Bildung von CO_2 beweist, daß bei Gegenwart von Methylenblau die Dehydrierung der Citronensäure über die Stufen Ketoglutarsäure–Bernsteinsäure nicht hinausgeht. Zweifellos sind auch Fumarsäure und Äpfelsäure entstanden, die nicht bestimmt wurden. Nimmt man an, daß das Defizit in der Bilanz durch diese beiden Säuren gedeckt wird, so ist das Ergebnis befriedigend:

	1	2
Abbau zur Ketoglutarsäure	15 Proc.	14 Proc.
Abbau zu den C_4-Dicarbonsäuren .	85 „	86 „
Mmol CO_2 ber.	2,99	2,50
Mmol CO_2 gef.	2,59	2,27

An Methylenblau sind gegenüber dem Ansatz ohne Citrat 75 ccm der 1-proc. Lösung — 225 gegen 150 ccm — mehr verbraucht worden. Der berechnete Bedarf für die abgebaute Citronensäure beträgt 2,79 Mmol (1) und 2,50 Mmol (2) entsprechend 112 und 100 ccm unserer Lösung. Es ist bemerkenswert, daß bei Gegenwart von MB die Dehydrierungsreaktionen, die im zusatzfreien Organbrei verlaufen, nur in geringem Maße durch das Citrat unterdrückt werden.

Anhang.

Zur Steigerung der Gewebsatmung durch Phosphat (W. Schwarze).

Es wurde zuerst der Sauerstoffverbrauch des Brustmuskels der Taube bei verschiedener Phosphatkonzentration in der Barcroft-Warburg-Apparatur gemessen.

Ansätze. 1 g Muskelbrei wurde mit der jeweils gewünschten Menge Ringerphosphat p_H 7,4 und Wasser auf das Gesamtvolumen von 8 ccm gebracht; die Gefäße wurden gleichzeitig im Thermostaten bei 37,5° unter Sauerstoff geschüttelt.

Die Ergebnisse, die in Fig. 9 wiedergegeben sind, zeigen, daß bei $^m/_{60}$-Phosphatkonzentration (Ia) ein Maximum der Sauerstoffaufnahme erreicht wird.

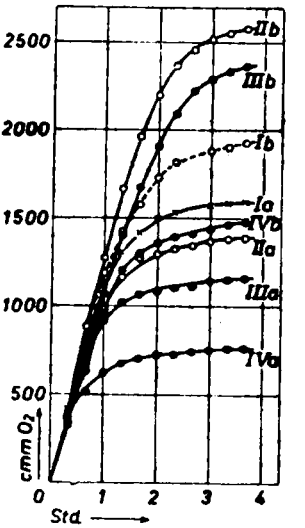


Fig. 9.

Taubenbrustmuskel mit Fumarat ($^m/_{1000}$) in verschiedenen Ringer-Phosphatlösungen. Muskelbrei 0,8 g.

	Ia	IIa	IIIa	IVa	Ib	IIb	IIIb	IVb
Phosphat . . .	$^m/_{60}$	$^m/_{120}$	$^m/_{240}$	$^m/_{480}$	$^m/_{60}$	$^m/_{120}$	$^m/_{240}$	$^m/_{480}$
$^m/_{1000}$-Fumarat .	–	–	–	–	+	+	+	+

Besonders eindrucksvoll ist die Wirkung des Phosphats bei dem durch geringe Mengen von Fumarsäure gesteigerten Sauerstoffverbrauch. Diese „katalytische" Wirkung der Fumarsäure ist zuerst von Szent-Györgyi beobachtet und von Stare und Baumann[1]) bestätigt worden. Die Versuche liefen

[1]) Proc. Roy. Soc. B **121**, 131 (1936).

parallel mit solchen ohne Fumarat. Jedes Schüttelgefäß mit Fumarsäure enthielt davon die $^m/_{1000}$ entsprechende Menge als Na-Salz, das sind 0,928 mg, die zur Totaloxydation 538 cmm O_2 verlangen. Dieser Bedarf wird, wie man aus Fig. 9 entnehmen kann, in allen Ansätzen mit Ausnahme von I weit überschritten. Die Steigerung der O_2-Aufnahme mit der Erhöhung der Phosphatkonzentration erfolgt in der gleichen Weise wie in den fumaratfreien Versuchen.

Zur Kenntnis des Fungisterins und anderer Inhaltsstoffe von Pilzen*);

von *Heinrich Wieland* und *Gustav Coutelle***).

Mit 1 Figur im Text.

(Eingelaufen am 25. Juli 1941.)

Das Fungisterin ist 10 Jahre später als das Ergosterin von Tanret im Mutterkorn entdeckt worden[1]). Die Trennung der beiden Sterine gestaltete sich äußerst mühevoll. Erst nach 100 Fraktionierungen der ätherischen Mutterlaugen wurde das neue Sterin in scheinbar reinem Zustand erhalten und durch sein Acetat charakterisiert.

Über das Vorkommen von Fungisterin neben Ergosterin in Pilzen liegen mehrere Untersuchungen vor[2]).

Tanret hat auf Grund seiner Analysen für das Fungisterin eine Formel $C_{25}H_{40}O$ vorgeschlagen. Von den späteren Bearbeitern ist die Frage nach der Natur des Fungisterins

---

*) Diese Abhandlung wird dem Arbeitsgebiet „Über die Nebensterine der Hefe" als IX. Mitteilung angereiht. VIII. Mitteilung A. 548, 34 (1941).

**) Dissertation, Universität München 1941.

[1]) C. r. **147**, 75 (1908); Ann. Chim. XV, 313.

[2]) Gérard, C. r. **114**, 1544 (1892); **121**, 725 (1895); **126**, 909 (1898); Goris u. Mascré, C. r. **145**, 1199 (1906); **147**, 1488 (1908); **152**, 1082, (1912); M. Taylor Ellis, Bioch. J. **12**, 173 (1918); Frösche l, Hartmann u. Zellner, Mo. **50**, 193, 200 (1928); **53**, 146 (1929); **66**, 76, (1935).

nicht über den Stand der von Tanret gewonnenen Erkenntnisse hinaus gefördert worden.

Rosenheim und Webster[1]) beschreiben als Begleiter des Ergosterins im Mutterkorn ein Sterin von ganz anderen Eigenschaften als sie das Tanretsche Fungisterin besitzt, während M. C. Hart und F. W. Heyl[2]) die Angaben des französischen Chemikers im wesentlichen bestätigen. Mit ihnen deckt sich auch die Beschreibung eines Sterins, das H. Lim[3]) aus Rhizopus japon. isoliert hat.

Im hiesigen Laboratorium wurde das Fungisterin im Zusammenhang mit den Giftstoffen des Knollenblätterpilzes in dem Ätherextrakt der trockenen Pilze neben viel Ergosterin angetroffen[4]). Bei der Adsorption des Steringemisches an Tonerde ließ sich eine gewisse Anreicherung des Fungisterins erreichen, aber erst der sehr verlustreiche Weg über das Acetatdibromid führte in geringer Menge zu einem Präparat, das im Schmelzpunkt und im Schmelzpunkt des Acetats dem Fungisterin von Tanret gleich war.

Bei der Fortsetzung der Untersuchung erhielt H. Egli[5]) ein Fungisterin, dessen Ultraviolett-Spektrum die Beimischung von etwa 10 Proc. Ergosterin anzeigte. Weder durch wiederholte Adsorption an Tonerde, noch durch häufiges Umkrystallisieren war eine Trennung der beiden Sterine zu erreichen.

Bei der katalytischen Hydrierung wurde die dem Ergosteringehalt entsprechende Menge Wasserstoff aufgenommen. Fungisterin enthält demnach keine hydrierbare Doppelbindung.

Gerade der Unterschied im Verhalten gegen katalytisch erregten Wasserstoff hat zu einer Methode der Darstellung von reinem Fungisterin verholfen. Ergosterin wird zu dem in den benutzten Lösungsmitteln besonders leicht löslichen α-Ergostenol hydriert. Beim Einengen der Lösung krystallisiert das viel schwerer lösliche Fungisterin aus und kann dann durch wiederholte Krystallisation vollkommen rein gewonnen werden.

---

[1]) Bioch. J. 22, 1426 (1928).
[2]) Am. Chem. Soc. 52, 2013 (1930).
[3]) J. Fac. Agric. Hokkaido Imp. Univ. 37, 165 (1936).
[4]) Ulrich Wieland, Dissertation München 1937.
[5]) Thèse du Doct. Neuchatel 1940.

Sogar aus einem Gemisch mit 80 Proc. Ergosterin läßt sich auf diese Weise das Fungisterin isolieren.

Die Gegenüberstellung der Konstanten mit den von Tanret angegebenen zeigt, daß dessen Fungisterin trotz 100-fach wiederholter Krystallisation noch ergosterinhaltig war. Dagegen war das Acetat von Tanret einheitlich.

	Sterin		Acetat		Benzoat	
	Schmelzp.	$[\alpha]_D$	Schmelzp.	$[\alpha]_D$	Schmelzp.	$[\alpha]_D$
Tanret	144—145°	— 22,4°	159—160°	— 15,9°	—	—
W. u. C.	148—149°	— 0,2°	160—161°	— 15,9°	179°	+ 2,7°.

Wir haben aus dem Ätherextrakt von 17 kg getrockneter Knollenblätterpilze 0,46 g reines Fungisterin gewonnen. Die genauere Untersuchung dieses Sterins wurde dadurch ermöglicht, daß uns die Firma F. Hoffmann-La Roche in Basel durch die freundliche Vermittlung des Herrn Dr. M. Guggenheim die Lipoidanteile aus 100 kg Mutterkorn zur Verfügung stellte. Es ließen sich daraus 7,5 g reines Fungisterin gewinnen.

Zur Konstitution. Fungisterin wird bisher mit der von Tanret vorgeschlagenen Formel $C_{25}H_{40}O$ in der Literatur geführt. Da die Analysen der 1-wertigen Alkohole zwischen C_{25} und C_{28} innerhalb der Fehlergrenze fast die gleichen Werte ergeben, fehlte für diese Formel jede Bestätigung. Es war daher zuerst das Molekulargewicht zu bestimmen, was durch quantitative Verseifung von Fungisterin-acetat und -benzoat geschah. Es wurden einwandfrei die für eine Verbindung mit 28 C-Atomen stimmenden Äquivalente gefunden und damit die Zugehörigkeit von Fungisterin zur Gruppe des Ergosterins sichergestellt.

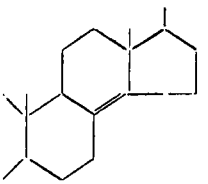
Beim Schütteln mit Platinoxyd in Eisessig unter Wasserstoff wird Fungisterin, ohne daß Wasserstoff aufgenommen wird, glatt in α-Ergostenol umgelagert. Diese Reaktion tritt in Äther und in Essigester nicht ein. Dieselbe Beobachtung hat F. Rath beim γ-Cholestenol gemacht.

Nimmt man den Hydrierungsversuch am Fungisterin bei Gegenwart von wenig konz. Salzsäure vor, so verläuft er positiv und man erhält als Reaktionsprodukt das gesättigte *Ergostanol* $C_{28}H_{50}O$. Unter der Wirkung der Salzsäure hat sich

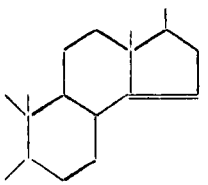
das zuerst gebildete α-Ergostenol zu β-Ergostenol isomerisiert, und dieses vermag Wasserstoff an seine Doppelbindung anzulagern.

Fungisterin ist demnach ein Ergostenol $C_{28}H_{48}O$. Durch Vergleich mit dem von Windaus und Langer[1]) beschriebenen γ-Ergostenol wurde die Identität der beiden Sterine festgestellt. Nachstehend die Vergleichsdaten:

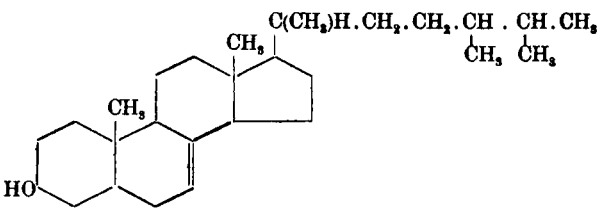
	Sterin		Acetat		Benzoat	
	Schmelzp.	$[\alpha]_D$	Schmelzp.	$[\alpha]_D$	Schmelzp.	$[\alpha]_D$
γ-Ergostenol	145—146°	0°	157°	— 5,3°	179°	0°
Fungisterin	148—149°	— 0,2°	160—161°	— 15,9°	179°	+ 2,7°



α-Ergostenol



β-Ergostenol



Fungisterin

Es ist auffallend, daß in der Hefe bisher Fungisterin nicht angetroffen wurde. Wir haben vergebens danach gesucht, womit sein Vorhandensein unter den Hefesterinen zwar nicht ausgeschlossen, ihm aber die Möglichkeit einer nur sehr bescheidenen Beteiligung gelassen wird. Es sieht so aus, als ob das Fungisterin in der Hefe durch das doppelt ungesättigte *Ascosterin*, das sich von jenem nur durch die Gegenwart einer $H_2C<$-Gruppe in der Seitenkette unterscheidet[2]), vertreten sei.

[1]) A. 508, 105 (1934).
[2]) A. 548, 34 (1941).

Weitere Inhaltsstoffe von Pilzen.

Honeywell und Bills[1]) haben vor einiger Zeit aus Hefe einen interessanten Stoff isoliert, den sie als *Cerevisterin* bezeichnen; sie geben ihm die Formel $C_{28}H_{46}O_3$ und reihen ihn wegen seiner charakteristischen Farbreaktionen unter die Sterine ein. Unter den verseiften Lipoiden aus Hefe, die das Material für die Untersuchung der Nebensterine gebildet hat, haben wir Cerevisterin niemals gefunden, was wohl in der sehr geringen Löslichkeit von Cerevisterin in den zur Isolierung der übrigen Hefesterine gebrauchten Mitteln begründet ist.

Dagegen hat H. Egli aus dem Ätherextrakt von getrockneten Knollenblätterpilzen Cerevisterin in geringer Menge[2]) (etwa 100 mg) isolieren können. Der Vergleich mit einem von Herrn Bills überlassenen Präparat bestätigte die Identität. Cerevisterin läßt sich nicht katalytisch hydrieren, reagiert aber mit Benzopersäure. Daher ist in ihm eine reaktionsträge Doppelbindung enthalten. Von den 3 Sauerstoffatomen liegen 2 als OH-Gruppen vor, da Cerevisterin ein Diacetat bildet. Der dritte, nach Honeywell und Bills völlig indifferente Sauerstoff scheint ätherartig gebunden zu sein.

Des weiteren haben wir das Cerevisterin auch aus Mutterkornrückständen abgetrennt. Seine Isolierung gelingt leicht durch Adsorption an Tonerde, von der es schon in der obersten Zone mit großer Zähigkeit festgehalten wird.

Ebenso wie in der Hefe, kommt sowohl im Knollenblätterpilz wie auch im Mutterkorn das von J. Zellner[3]) entdeckte *Pilzcerebrin* vor.

Vor allem aber sind die von uns untersuchten Pilzarten durch ihren Gehalt an *Squalen* ausgezeichnet. Wir haben aus Hefe, in der zuerst K. Täufel[4]) diesen Kohlenwasserstoff entdeckt hat, beträchtliche Mengen davon gewinnen können und auch aus den Extrakten von Knollen-

---

[1]) J. Biol. Chem. **99**, 71 (1932); **103**, 515 (1937).

[2]) Honeywell u. Bills erhielten aus 4500 kg Hefe 10 g Cerevisterin.

[3]) Mo. **32**, 133 (1911); **50**, 193 (1928).

[4]) Fettchemie **43**, 26 (1936); Zs. Unt. f. Lebensm. **72**, 394 (1936); Bio. Z. **300**, 354 (1939).

blätterpilz und Mutterkorn hat er sich ohne Schwierigkeit isolieren lassen. Im Gegensatz zum Cerevisterin wird er von Tonerde so gut wie gar nicht festgehalten und findet sich, frei von Sterinen, mit anderen Begleitstoffen im Durchlauf, aus dem er durch Destillation im Hochvakuum gereinigt werden muß.

Als Begleiter des Squalens fand sich im Extrakt von Amanita phalloides *Cetylalkohol* und ein Kohlenwasserstoff, der vielleicht mit *Oktacosan* $C_{28}H_{58}$ identisch ist. Außerdem wurde eine Substanz gefunden, deren Natur unerkannt blieb. Die Analysen stimmen auf eine Formel $C_{24}H_{50}O_2$.

Beschreibung der Versuche.

Aufarbeitung des Extraktes aus Knollenblätterpilzen.

Verseifung. 17 kg Knollenblätterpilze wurden erschöpfend mit Äther extrahiert. Etwa 1 kg wurde vom Äther gelöst. Der Extrakt wurde auf etwa $2^1/_2$ Liter eingeengt. Aus der dunklen Schmiere schied sich dabei ein weißer, schleimiger Niederschlag ab (Cerebrin).

Zur Verseifung wurde der Ätherextrakt mit der 3-fachen Menge 10-proc. methylalkoholischer Kalilauge $3^1/_2$ Stunden unter Rückfluß gekocht.

Nach Abdampfen der Hauptmenge des Methanols i. V. und Zugabe der 3-fachen Menge Wasser wurden die freien Sterine quantitativ mit Äther extrahiert und von den im Wasser-Methanolgemisch leicht löslichen Seifen abgetrennt. Die sich nur langsam vollziehende Phasentrennung wird durch die Anwesenheit der schleimigen Cerebrinfäden noch wesentlich verzögert. Nach gründlichem Durchschütteln mit Wasser wurden die vereinigten, hellgelb gefärbten Ätherextrakte getrocknet und eingeengt. Es schieden sich dabei 5,6 g *Rohergosterin* in feinen Nadeln ab. Schmelzp. 143—148°, $[\alpha]_D = -97{,}5°$.

Die vom Äther befreiten Mutterlaugen wurden in Benzol aufgenommen und an Al_2O_3 adsorbiert. Dimensionen der Säule: Höhe 85 cm; Durchmesser 3 cm; Inhalt 600 g Al_2O_3. Adsorbiert wurden 250 ccm Lösung. Es wurde solange mit Benzol nachgewaschen — im ganzen mit 4 Litern —, bis das *Squalen*, kenntlich an der intensiven Blaufluoreszenz im ultravioletten Licht, vollständig herausgewaschen war. In der Säule hatten sich dabei 5 ziemlich scharf begrenzte Zonen gebildet, von denen die erste hellgelb, die weiteren zunehmend dunkler bis zur tiefbraunen Zone 4 gefärbt waren. Die letzte Zone war farblos und enthielt keine Sterine mehr. An der Berührungsstelle mit Zone 4

zeigte sich der schon bei der Adsorption der Hefesterine beobachtete intensiv grün fluoreszierende gelbe Ring[1]).

Die Säule wurde zerlegt, die einzelnen Zonen wurden mit Benzol-Methanol 7 : 3 im Heißextraktor erschöpft.

Cerevisterin.

Im Extrakt der Zone I schied sich ein flockiger Niederschlag ab, der in allen Lösungsmitteln schwer löslich war. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand zuerst aus der Hülse mit Hexan zur Entfernung der begleitenden Sterine, danach mit Isopropylalkohol zur Extraktion des Cerevisterins extrahiert.

Schon in der Hitze schied sich an der Kolbenwandung eine krystalline Kruste ab. Durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Aceton–Methanol 3:1 und Isopropylalkohol wurden 20 mg Cerevisterin rein gewonnen. Hexagonale Blättchen vom Schmelzp. 254° (Zers.).

Spez. Drehung. 27,64 mg in 2 ccm Pyridin, 2 dm-Rohr. $\alpha = -2{,}95°$. $[\alpha]_D^{22} = -79°$.

Farbreaktion nach Liebermann: rot, blauviolett, dunkelgrün, in langsamem Wechsel; nach Rosenheim rubinrot-blau. Keine Fällung mit Digitonin. Keine Färbung mit Tetranitromethan. Baeyersche Probe negativ.

4,122 mg (bei 100° i. V.) getr.: 11,933 mg CO_2, 3,955 mg H_2O.

$C_{28}H_{46}O_3$ (430,4)	Ber.	C 78,08	H 10,78
	Gef.	79,01	„ 10,74.

Cerebrin.

Der schleimartige Hülsenrückstand zeigte keine Sterinreaktion. Er löste sich in warmem Benzol, aus dem er sich beim Erkalten wieder gelatinös abschied. Der getrocknete Körper, 800 mg, wurde in 50 ccm Pyridin gelöst und an 75 g Al_2O_3 adsorbiert. Aus dem hellgelben Durchlauf schieden sich feine Nädelchen vom Schmelzp. 142° ab. $[\alpha]_D = +32°$ (Pyridin).

---

[1]) Vgl. H. Pasedach, Dissertation München 1937.

Cerebrin-tetraacetat[1]): 100 mg Cerebrin in 1 ccm Pyridin gelöst, wurden 1 Stunde mit 0,2 ccm Essigsäureanhydrid erwärmt. Das Acetat wurde aus Methanol umkrystallisiert. Schmelzp. 67°. $[\alpha]_D = +22{,}9°$.

$C_{54}H_{101}O_9N$ (907,8)	Ber.	C 71,38	H 11,20	N 1,54
	Gef.	„ 70,70	„ 11,00	„ 1,60.

Fungisterin.

Aus den Zonen 2, 3, 4 wurden Gemische von Fungisterin–Ergosterin isoliert:

Zone 2: 2,4 g	Schmelzp. 154°	$[\alpha]_D$ — 85°
Zone 3: 1,75 g	Schmelzp. 154°	$[\alpha]_D$ — 72°
Zone 4: 1,62 g	Schmelzp. 139°	$[\alpha]_D$ — 54°.

Die Krystallfraktion aus 2 wurde zur weiteren Trennung erneut an 75 g Al_2O_3 adsorbiert. Es bildeten sich durch Entwicklung mit 500 ccm Benzol 2 Zonen, die getrennt aufgearbeitet wurden. Die aus Methanol auskrystallisierten 2 Fraktionen schmolzen bei 156°. Der Drehwert lag bei — 89 und — 94°.

Durch die Adsorption konnte das Steringemisch nicht weiter getrennt werden.

Abtrennung des Fungisterins durch Hydrierung.

134 mg der Krystallfraktion aus Zone 4 wurden in Äther mit PtO_2 nach Adams hydriert. Aus dem Drehwert von — 54° berechnet sich ein Ergosteringehalt von etwa 40 Proc.

Die verbrauchte Wasserstoffmenge betrug 7,16 ccm (red.), was dem angegebenen Ergosteringehalt entspricht. Man konnte bereits aus diesem Versuch folgern, daß der Drehwert von Fungisterin niedriger sein muß, als ihn Tanret mit — 22° angibt, daß er in der Nähe von Null liegt.

Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde das Lösungsmittel i. V. abgedampft und der Rückstand aus Methanol zur Krystallisation gebracht. Beim Erkalten krystallisierten feine, zu Büscheln vereinigte Nädelchen aus. Schmelzp. 137—140°. Liebermann-Reaktion: $^1/_4$—$^1/_2$ Minute farblos, dann schieferblau, nach $^1/_2$ Minute Übergang in blau-grün. Rosenheim-Reaktion negativ.

---

[1]) F. Reindel u. Mitarb., A. 480, 84 (1930); 544, 125 (1940).

Durch Umkrystallisieren aus Methanol konnte der Schmelzpunkt auf 145—146°, nach weiterer Krystallisation aus Aceton auf 148—149° gebracht werden.

Krystallform: aus Alkohol Blättchen wie Ergosterin, aus Methanol lange Nadeln oder Spieße (vgl. die Figur), aus Aceton miteinander verwachsene Blätter wie Ergosterin. Fungisterin kann mehrere Monate lang am Licht und an der Luft ohne Veränderung aufbewahrt werden. Die gegensätzliche Angabe

Fungisterin aus Methanol.

von Tanret beweist, daß seine Präparate noch Ergosterin enthalten haben.

2,834 mg Subst.: 8,709 mg CO_2 und 3,021 mg H_2O.

$C_{28}H_{48}O$ (400,3)	Ber.	C 83,92	H 12,08
	Gef.	„ 83,81	„ 11,90.

Spez. Drehung: 28,96 mg in 3 ccm Chloroform, 2 dm-Rohr, $\alpha = -0{,}04°$. $[\alpha]_D^{19} = -0{,}21°$.

Entsprechend diesem Beispiel wurden alle weiteren fungisterinhaltigen Krystallfraktionen bis zu einem (durch Bestimmung des Drehwerts ermittelten) Ergosteringehalt von 80 Proc. in Äther oder Essigester mit PtO_2 hydriert. Die insgesamt gewonnene Menge Fungisterin betrug 463 mg.

Fungisterin-acetat.

100 mg Fungisterin vom Schmelzp. 148—149° wurden mit 5 ccm Essigsäureanhydrid 20 Minuten auf dem Dampfbad erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Eiswasser gegossen, das ausgefällte Acetat abgesaugt, gewaschen, getrocknet und aus Methanol umkrystallisiert. Schmelzp. 160—161,5°. Krystallisiert aus Methanol-Aceton in Blättchen.

4072 mg Subst. (bei 100° i. V. getr.): 12,112 mg CO_2, 4,165 mg H_2O.

$C_{30}H_{50}O_2$ (442,4)	Ber.	C 81,36	H 11,39
	Gef.	„ 81,12	„ 11,45.

Spez. Drehung: 25,07 mg in 2 ccm Chloroform, 2 dm, $\alpha = -0{,}40°$. $[\alpha]_D^{24} = -15{,}9°$.

Durch Verseifung des Acetats (50 mg mit 4 ccm 10-proc. methylalkoholischer Kalilauge 2 Stunden am Rückfluß gekocht) wurde das Fungisterin vom Schmelzp. 147—148° zurückerhalten.

Fungisterin-benzoat.

200 mg Fungisterin wurden in 2 ccm getrocknetem Pyridin gelöst und mit 0,2 ccm Benzoylchlorid unter Eiskühlung versetzt. Nach 3 Stunden wurde das Reaktionsprodukt in Eiswasser unter Rühren eingetragen, das abgeschiedene Benzoat wiederholt mit Wasser ausgewaschen. Danach wurde mit Äther aufgenommen und zur Entfernung der Pyridinreste mit verdünnter Salzsäure, zur Beseitigung von Benzoesäure mit Bikarbonatlösung durchschüttelt. Nach Trocknen des Äthers wurde aus Methanol zu glänzenden Blättern umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt bleibt bei 179° konstant. Sehr schwer löslich in Methanol, leichter in Aceton.

4,018 mg Subst. (bei 100° i. V. getr.): 12,265 mg CO_2 und 3,702 mg H_2O.

$C_{35}H_{52}O_2$ (504,4)	Ber.	C 83,27	H 10,39
	Gef.	„ 83,22	„ 10,31.

Spez. Drehung: 33,67 mg in 3 ccm Chloroform, 2 dm-Rohr. $\alpha = +0{,}06°$, $[\alpha]_D^{23} = +2{,}70°$.

Aufarbeitung der Mutterkornrückstände.

3,5 kg braungefärbte Rückstände von Secale cornutum (aus 100 kg Droge) von halbflüssiger, schleimiger Konsistenz, wurden in der gleichen Weise wie die Amanitaextrakte aufgearbeitet. Die schleimigen Cerebrinfäden wurden aus dem Ätherextrakt entfernt und zum größten Teile verworfen. Es konnte daher später aus dem Chromatogramm nur wenig *Cerevisterin*, etwa 15 mg, gewonnen werden. An Cerebrin wurden 250 mg isoliert.

Beim Einengen der gereinigten und getrockneten Ätherextrakte krystallisierte ein Gemisch von Ergosterin und Fungisterin aus. Nach Reinigung aus Essigester wurden 21 g isoliert. Schmelzp. 157°. $[\alpha]_D = -81°$ entsprechend 61 Proc. Ergosterin.

Die daraus durch Hydrierung gewonnene Menge Rohfungisterin vom Schmelzp. 139° betrug etwa 9 g.

Die vereinigten tiefbraun gefärbten Mutterlaugen wurden in 1400 ccm Benzol gelöst und an 2,8 kg Al_2O_3 in einem 120 cm langen, 6 cm weiten Rohr adsorbiert. Beim Entwickeln der Säule mit Benzol wurden die krystallisationshemmenden schwarzen Schmieren quantitativ herausgewaschen. Nach Abtrennung der obersten, orange gefärbten Zone, die getrennt auf Cerevisterin aufgearbeitet wurde, wurden die adsorbierten Steríne mit Methanol aus der Säule herausgewaschen, die Säule abgebaut und das Adsorbens auf der Schüttelmaschine mit Methanol geschüttelt, bis eine Aufschwemmung von Al_2O_3 keine positive L.B.R. mehr zeigte. Die aus dem Methanoleluat gewonnenen Fraktionen:

1. 7 g Schmelzp. 146° $[\alpha_D] = -100°$
2. 5 g Schmelzp. 152° $[\alpha_D] = -92°$
3. 4 g Schmelzp. 155° $[\alpha_D] = -85°$

wurden mit PtO_2 in Essigester hydriert.

Aus Fraktion 1 wurden 2 g, aus Fraktion 2 1,8 g, aus Fraktion 3 1,5 g Rohfungisterin, Schmelzp. 133—142°, gewonnen. Nach der Reinigung betrug die insgesamt isolierte Menge an Fungisterin vom Schmelzpunkt 146—147° 7,4 g.

Molekulargewichtsbestimmung nach Vesterberg und Sandquist.

Etwa 1 Mmol des Esters wurde 3—4 Stunden mit 50 ccm propanolischer Kalilauge (Titer: 0,0753) in einem Jenaer Rundkolben von 300 ccm Inhalt, der vom löslichen Alkali befreit war, am Rückfluß gekocht. Kühler und Schliff wurden mit 50 ccm Alkohol abgespült und die überschüssige Lauge in der Hitze durch Titration mit Phenolphtalein und 0,1 n-Salzsäure bestimmt. Unmittelbar nach jeder Verseifung wurde unter den vollständig gleichen Bedingungen ein Blindversuch durchgeführt.

	Einw. in mg	Kochzeit in Stdn.	$^n/_{10}$-HCl in ccm	Mol.-Gew.	Ber.
Fungisterin-*Benzoat*	475,5	3	9,33	509	504
	469,7	4	13,42	506	
	365,3	4	7,29	501	
Fungisterin-*Acetat*	346,5	3	7,85	442	442
	338,0	3	7,64	448	
	397,5	3	8,98	443	

Isomerisierung von Fungisterinacetat.

500 mg Acetat wurden in 10 ccm trockenem Chloroform gelöst. In die eisgekühlte Lösung wurde 12 Stunden getrockneter Chlorwasserstoff eingeleitet. Danach wurde die Chloroformlösung mit einer Bikarbonat-

lösung durchgeschüttelt, getrocknet und i. V. eingedampft. Es hinterblieb ein farbloses Öl, das aus Methanol schwer zur Krystallisation zu bringen war. Aus dem entstandenen Gemisch von Isomeren konnte durch mehrmaliges Umkrystallisieren *β-Ergostenol-acetat* in Blättchen vom Schmelzpunkt 111—112° und ein weiteres Isomeres, Nädelchen vom Schmelzp. 117 bis 118°, isoliert werden.

Umlagerung von Fungisterin in α-Ergostenol.

200 mg Fungisterin wurden in Eisessig 12 Stunden mit PtO_2 und Wasserstoff geschüttelt. Ohne Wasserstoffaufnahme wurde die Ausgangssubstanz vollständig in α-Ergostenol umgelagert. Aus Eisessig oder Methanol feine Nadeln vom Schmelzp. 132—133°.

24,18 mg Subst. in 3 ccm Chloroform, 2 dm-Rohr. $\alpha = 0{,}25°$. $[\alpha]_D = +16°$.

Nach Reindel[1]) Schmelzp. 130—131°; $[\alpha_D] = +17°$.

Das daraus hergestellte *Acetat* krystallisierte in Blättchen vom Schmelzp. 109—110° (nach Reindel: 108—110°).

Hydrierung von Fungisterin zu Ergostanol.

50 mg Fungisterin wurden in 10 ccm Essigester unter Zugabe von 7 Tropfen konz. HCl 24 Stunden mit PtO_2 hydriert. Während der Hydrierung trübte sich das Lösungsmittel infolge Ausscheidung des schwer löslichen Ergostanols. Nach Aufnahme der einer Doppelbindung entsprechenden Wasserstoffmenge kam die Hydrierung zum Stillstand. Das aufgearbeitete Produkt, 27 mg, zeigte nach Umkrystallisieren aus Methanol den konstanten Schmelzp. 141—142°. Mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Das dargestellte *Acetat* schmolz bei 145°. Nach Heilbron und Wilkinson[2]) schmilzt Ergostanol bei 142—143°, das Acetat bei 145°.

Die aus dem Durchlauf isolierten Stoffe.

Der bei der Chromatographie der aus Amanita und Secale gewonnenen Sterinmutterlaugen intensiv blau fluorescierende,

[1]) A. **466**, 131 (1928).
[2]) Chem. Soc. **1932**, 1708.

gelb gefärbte Durchlauf erstarrte nach Abdampfen des Lösungsmittels zu einer wachsartigen Masse. Sie enthält neben höheren Alkoholen und Kohlenwasserstoffen in der Hauptsache Squalen.

Squalen.

Der vom Lösungsmittel befreite Durchlauf wurde i. Hochv. bei 0,0005 mm Hg destilliert. Dabei bewährte sich ein von W. Schmitt und G. Coutelle entwickelter Destillationskolben, bei dem das Siedegefäß bis über das Ablaufrohr hinaus vom Heizbad umgeben ist[1]). Man destillierte zuerst alles ab, was zwischen 130 und 225° (Bad) überging und erhielt durch wiederholte, fraktionierte Destillation das Squalen, eine hellgelbe, ölige Flüssigkeit mit blauer Fluoreszenz, analysenrein.

4,074 mg Subst.: 13,036 mg CO_2, 4,383 mg H_2O.

$C_{30}H_{50}$ (410,4)	Ber.	C 87,72	H 12,28
	Gef.	,, 87,26	,, 12,03.

Zur Identifizierung wurde an den Kohlenwasserstoff HCl angelagert. 1,5 ccm Squalen wurden in Aceton gelöst. In die Lösung wurde unter starker Kühlung getrockneter Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach $^3/_4$ bis 1 Stunde erfolgte geringe Abscheidung einer feinen weißen Krystallmasse unter Schwarzfärbung der Lösung. Nach Auswaschen mit eisgekühltem Äther wurde aus Aceton umkrystallisiert. Flache, rhombische Blättchen vom Schmelzp. 126° (Gemisch der beiden bei 108° und 143° schmelzenden Isomeren).

3,300 mg (aus Secale), 3,090 mg (aus Amanita) Subst.: 4,410, 4,172 mg AgCl.

$C_{30}H_{56}Cl_6$ (629)	Ber.	Cl 33,82
	Gef.	,, 33,04, 33,37.

Aus 100 kg Mutterkorn wurden etwa 30 g, aus 17 kg trockener Knollenblätterpilze 3 g Squalen isoliert.

Oktacosan.

Die bei der Hochvakuumdestillation bei 230° übergehende Fraktion (aus Knollenblätterpilzen) erstarrte im Säbel zu einer festen, wachsartigen Masse. Aus Äther–Methanol 30 mg schuppenartige Blättchen vom Schmelzp. 61—62°. Optisch inaktiv, gesättigt.

[1]) Chem. Fabrik **14**, 200 (1941).

3,228 mg Subst. (bei 100° i. V. getr.): 10,081 mg CO_2, 4,158 mg H_2O.

$C_{28}H_{58}$ (394)	Ber.	C 85,17	H 14,83
	Gef.	„ 85,16	„ 14,42.

Cetylalkohol (U. Wieland).

Bei einer früheren Verarbeitung der ätherlöslichen Bestandteile von Knollenblätterpilzen wurde nach der Verseifung das Neutrale aus Alkohol auskrystallisiert. Man erhielt 38 g Rohprodukt, die in 3-proc. Benzollösung an Tonerde adsorbiert wurden. An Hand der Liebermannschen Reaktion wurde die Säule aufgeteilt; aus den unteren, sterinarmen Partien wurde mit Benzol-Methanol eine krystallisierte Substanz isoliert, die bei 1 mm und 155—160° (Bad) destilliert wurde. Schmelzp. 50°, Mischschmelzp. mit Cetylalkohol ebenso.

4,815 mg Subst.: 13,975 mg CO_2, 6,020 mg H_2O.

$C_{16}H_{34}O$ (242)	Ber.	C 79,24	H 14,25
	Gef.	„ 79,16	„ 13,99.

Stoff $C_{24}H_{50}O_2$? (H. Egli).

Als bei der Adsorption der Neutralteile nach Elution der in Benzol löslichen Anteile die unteren (braunen) Zonen, die nur wenig Sterin enthielten, mit Äther und dann mit Methanol extrahiert wurden, fand sich in dem Extrakt eine in Aceton schwer lösliche neutrale Substanz, die im Hochv. bei etwa 200° überging und aus Methanol in Blättchen vom Schmelzp. 81—82° krystallisierte.

3,846 mg Subst.: 11,015 mg CO_2, 4,584 mg H_2O.

$C_{24}H_{50}O_2$ (370)	Ber.	C 77,8	H 13,5
	Gef.	„ 78,1	„ 13,34.

Permanganat wird nicht entfärbt. Liebermann-Reaktion negativ. Keine Färbung mit Tetranitromethan.

Konstitution und Synthese des sogenannten Anhydroleukopterins.

Über die Flügelpigmente der Schmetterlinge XII;

von *Robert Purrmann.*

[Aus dem Chem. Laboratorium der Bayer. Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingelaufen am 22. Juli 1941.)

Auf den Flügeln der Kohlweißlinge wird die Hauptpigmentsubstanz, das Leukopterin (I), in etwa 10-fach kleinerer Menge von einem anderen farblosen, sehr ähnlichen Körper begleitet, der vor der Aufklärung des Leukopterins als dessen Anhydroverbindung angesprochen wurde[1]), weil er mit Chlorwasser das gleiche Glykol[2]) und mit Nitrosylschwefelsäure die gleiche Desiminoverbindung[3]) wie dieses lieferte. Vor kurzem wurde aber bewiesen, daß es sich hier in Wahrheit um ein Desoxy- oder Desoxy-iso-leukopterin handelt[4]), also um ein Isomeres des Xanthopterins (II); daß also bei Glykolbildung und Desaminierung auch eine Oxydation zur Leukopterinstufe stattgefunden hatte. Gleichzeitig wurde für dieses Isoxanthopterin eine sehr charakteristische Reaktion veröffentlicht: es löst sich unter Jodausscheidung in rauchender Jodwasserstoffsäure und fällt beim Verdünnen wieder aus, wobei das ausgeschiedene Jod spontan und quantitativ wieder verbraucht wird. Da sich Leukopterin in Jodwasserstoffsäure nicht löst, war diese Redoxreaktion endlich auch ein gutes Trennungsverfahren für beide Körper.

Die Konstitution des Leukopterins steht fest, zumal seit auch das Mol.-Gew. eines Derivates, nämlich des Trimethyl-

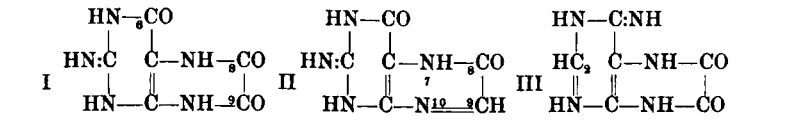
[1]) H. Wieland, H. Metzger, C. Schöpf u. M. Bülow, A. 507, 261 (1933).

[2]) H. Wieland u. A. Kotzschmar, A. 530, 152 (1937).

[3]) H. Wieland u. R. Purrmann, A. 544, 157 (1940).

[4]) H. Wieland, A. Tartter u. R. Purrmann, A. 545, 209 (1940).

leukopterins, physikalisch bestätigt werden konnte[1]). Xanthopterin ist nach der Synthese sehr wahrscheinlich 9-Desoxyleukopterin[2]) Dann blieb als Formel für das sogenannte Anhydroleukopterin neben der des 2-Desoxy-iso-leukopterins (III) nur die des 6- oder des 8-Desoxy-leukopterins, wenn man die Möglichkeit subtilerer Isomerien, als sie die übliche Strukturlehre gestattet, ausschloß.



Das 6-Desoxy-leukopterin wurde synthetisiert[3]). Es ist von dem sogenannten Anhydroleukopterin verschieden und stabil gegen rauchende Jodwasserstoffsäure.

Darauf wurde die Synthese des 8-Desoxy-leukopterins in Angriff genommen. Die Aminogruppe 5 des 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidins gilt als die reaktionsfähigste. Bei der Reaktion von Chloral mit dieser Base war also auf ein Anpacken der Aldehydgruppe an dieser Stelle zu hoffen und so bei folgendem Ringschluß auf die Bildung des gesuchten Körpers. Statt dessen konnte auch bei breiter Variation der Bedingungen immer nur ein dem Xanthopterin sehr ähnliches, gelbes, in Lösung stark fluorescierendes Produkt der Summenformel $C_{10}H_{12}O_3N_{10}$ isoliert werden, zu dem also 2 Mole Base mit einem Mol Chloral reagiert hatten[4]). Glyoxylsäureester-alkoholat — statt Chloral — führte in verdünnter Essigsäure glatt zu dem Azomethin IV, aber auch unter Bedingungen, die der Empfindlichkeit dieser Substanz Rechnung trugen, wollte sich der Azinring nicht schließen lassen. Dies ist um so merk-

---

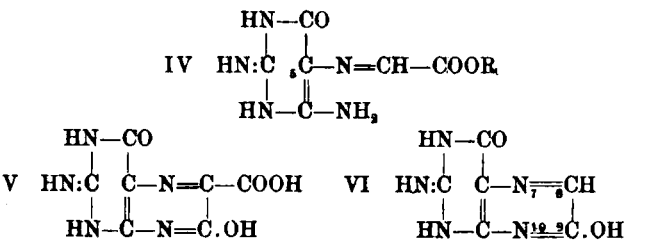
[1]) H. Wieland u. P. Decker, A. **547**, 180 (1941).

[2]) R. Purrmann, A. **546**, 98 (1940). Auf eine eingehende Begründung dieser Auffassung wurde seinerzeit verzichtet, sie wird nachher nachgeholt.

[3]) Anm. 4, S. 284.

[4]) Derartige Reaktionsprodukte aus 2 Molen Base und 1 Mol Dicarbonylverbindung werden bei synthetischen Versuchen auf diesem Gebiet häufig beobachtet. Da sie ohne Interesse sind, werden sie hier nicht weiter diskutiert.

würdiger, als bei Ersatz des Glyoxylsäureesters durch *Dioxymalonester* die der Schiffschen Base IV entsprechende Verbindung nicht auftritt, sondern gleich in sehr guter Ausbeute der Ester der ringgeschlossenen Säure V. Durch Umfällen aus Lauge in siedende Salzsäure erhält man die freie Säure als mikrokrystallines Pulver, das nun schon die beschriebene Redoxreaktion mit Jodwasserstoffsäure gibt, wenn auch die Säure wesentlich schwerer löslich ist, als das sogenannte Anhydroleukopterin. Bei 240° verliert die fein gefällte Säure 1 Mol CO_2, und das dabei entstehende 8-Desoxy-leukopterin VI stimmt in allen Eigenschaften mit dem sogenannten Anhydroleukopterin aus Kohlweißlingen überein. Der farblose Leukopterinbegleiter unterscheidet sich also trotz ganz andrer Eigenschaften von dem gelben, mit ihm isomeren Xanthopterin (II) nur durch die Stellung der Hydroxylgruppe am Azinring.



Das Rohprodukt der Kondensation mit Mesoxalester in Essigsäure ist zitronengelb, die reine Isoxanthopterin-carbonsäure aber, wie das Isoxanthopterin, farblos. Der in nur geringer Menge entstandene, ebenfalls saure Begleiter wird mit verdünnter Sodalösung abgetrennt, in der die farblose Säure in feine Nädelchen eines, auch in der Hitze wenig löslichen, farblosen Natriumsalzes übergeht. Die gelbe Säure löst sich dabei und kann aus dem Filtrat durch Ansäuern zurückgewonnen werden. Sie erwies sich als mit der farblosen Säure isomer und ist daher als *Carbonsäure* des *Xanthopterins* anzusehen.

Schwerer als in Essigsäure vollzieht sich die Kondensation in Mineralsäuren; in 2 n-Schwefelsäure muß z. B. mit überschüssigem Mesoxalester 1 Stunde gekocnt werden. Dann erhält man aber auch so 85 Proc. d. Th. an Rohprodukt, das

jedoch nunmehr zu $^3/_5$ aus der gelben Xanthopterin-carbonsäure besteht. Kondensiert man in noch stärkerer Schwefelsäure, so verschiebt sich das Bildungsverhältnis der beiden Isomeren noch etwas zugunsten der gelben Verbindung, es leidet aber dann die Gesamtausbeute, und das Produkt wird weniger rein. Über die Art, wie die Wasserstoffionen Einfluß auf den Reaktionsverlauf nehmen könnten, sei nur bemerkt, daß die Aminogruppe in 5 in Essigsäure zuerst mit der Ketogruppe des Mesoxalesters reagieren dürfte, daß aber in stärkerer Säure diese Aminogruppe Salz bildet, und daß weiter die primär entstehende Schiffsche Base säureempfindlich ist, daß also jedenfalls der Weg zu dem farblosen Isomeren in Mineralsäuren erschwert scheint.

Der Übergang von der Xanthopterin-carbonsäure zum Xanthopterin fand sich über die Dihydroverbindungen, nachdem die unmittelbare Decarboxylierung, bis zur weitgehenden Zersetzung der Molekel bei 280°, nicht gelang. Die katalytisch oder mit Jodwasserstoffsäure bequem zugängliche *Dihydro*-xanthopterin-carbonsäure dagegen decarboxyliert sich schon ab 220°, und das entstehende Dihydro-xanthopterin ist in alkalischer Lösung zum Xanthopterin autoxydabel, bei Gegenwart von Platin sogar in wenigen Minuten[1]). Die Stufen von der Xanthopterin-carbonsäure zum Xanthopterin gehen nahezu verlustlos.

Die drei bisher gut charakterisierten Pteridenpigmente sind damit erkannt und synthetisiert. Sie leiten sich von einem bisher in der Natur noch nicht beobachteten Gerüst ab, dessen unsubstituierter Grundkörper nach einem Vorschlag von H. Wieland *Pteridin* heißen soll[2]). Bei allen dreien ist die Substitution des Pyrimidinringes gleich: Aminogruppe in 2 und Oxygruppe in 6. Diesem Typus entspricht bei den Purinen das weitverbreitete Guanin, das bemerkenswerterweise aus

[1]) Die Dehydrierung des Xanthopterins zum Leukopterin mit Platin und Sauerstoff, die die erste Verknüpfung dieser beiden Stoffe darstellte, geschah in essigsaurer Suspension [A. 544, 163 (1940)]. Hier, in alkalischem Medium, hört die Reaktion scharf auf der Stufe des Xanthopterins auf.

[2]) C. Schöpf u. R. Reichert, A. 548, 82 (1941).

Schmetterlingsflügeln, die ja auch Purine enthalten[1]), nicht isoliert werden konnte. An seiner Stelle fand sich das seltene Isoguanin. Bei einer Theorie über die Entstehung der Pieridenpigmente wird man das im Auge behalten müssen.

Verschieden bei den 3 Pterinen ist die Substitution des Azinringes, und es bleibt zu erklären, wie eine so unscheinbare Isomerie, wie die Stellung des Hydroxyls an 8 oder 9, die außerordentlich auffallende Verschiedenheit von Xanthopterin (II) und Isoxanthopterin (VI) plausibel machen soll.

Die Absorptionsspektra sollen erst nach Messung einer vollständigen Serie dieser Körperklasse publiziert und diskutiert werden. Der Typ der UV-Spektra der beiden Isomeren ist gleich, das charakteristische Maximum ist bei dem gelben Xanthopterin aber um 40 mμ dem Langwelligen zu verschoben, wobei die Grenze der Empfindlichkeit des Auges überschritten wird.

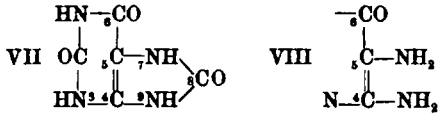
Der nach der Farbe auffallendste Unterschied ist der der Acidität. Xanthopterin ist viel stärker basisch. Es löst sich beträchtlich schon in $^n/_4$-Salzsäure und bildet mit stärkeren Säuren krystallisierte Salze, während Isoxanthopterin noch in n-Salzsäure ganz unlöslich ist und sich noch aus 5 n-Salzsäure als freie Verbindung krystallisiert abscheidet. Hierzu sei ausgeführt:

In der Harnsäure (VII) ist die sauerste Stelle der Wasserstoff am N_9. Der am wenigsten acide Wasserstoff, nämlich der am N_7, liegt aber auch am Imidazolring, trotzdem der Einfluß der Doppelbindung 4—5 und der CO-Gruppe 8 für beide Punkte gleichartig ist[2]). Der Grund für diese Tatsache ist der unsymmetrische Einbau des 5-Ringes in den Pyrimidinring oder, nach den Vorstellungen der „Elektronentheorie" näher präzisiert, der Einfluß der Schlüsselatome N_3 und O an C_6, die, zusammenwirkend, die Elektronenhülle von N_7 desintegrieren und von N_9 stabilisieren (A-Effekt). Diese Betrachtung gilt natürlich gleicherweise für die 6-Oxy-4,5-diamino-pyrimidine

[1]) R. Purrmann, A. **544**, 182 (1940); H. **260**, 105 (1939); A. Tartter, H. **266**, 130 (1940). Bisher wurden isoliert: Isoguanin, Xanthin, Hypoxanthin und Harnsäure.

[2]) H. Biltz, J. pr. Chem. **145**, 86 (1936).

(VIII), von denen sich Pteridine, Purine und Flavine gemeinsam ableiten.



Hier ist der basische (desintegrierte) Stickstoff der der Aminogruppe an C_5, weshalb diese bei Salzbildung und bei Reaktionen mit Carbonylen bevorzugt ist[1]). Für Umsetzungen mit Aldehyden, Isocyansäureestern und Senfölen wurde dies experimentell bewiesen[2]), und die Acetylierung der Harnsäure führt zum 7-Acetyl-derivat[3]). Es steht daher außer Zweifel, daß Acylierungen bei 6-Oxy-4,5-diamino-pyrimidinen an der Aminogruppe an C_5 stattfinden, daß also die Xanthopterinsynthese mit Dichloressigsäure[4]) die Konstitution des Xanthopterins beweist, und daß daher auch dem Isoxanthopterin die Formel VI zukommt. Im Xanthopterin steht also der Wasserstoff am desintegrierten N_7, im Isoxanthopterin am stabilisierten N_{10} (entspricht der Stellung 9 der Purine) bzw. wie in Formel VI geschrieben, lactimisiert, womit der Unterschied in der Acidität der beiden Körper zwanglos seine Erklärung findet.

Versuchsteil.

Schiffsche Base IV.

Zu 100 mg 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin in 80 ccm 0,2 n-Essigsäure werden 0,15 ccm Glyoxylsäureester-alkoholat in 20 ccm Wasser gegeben. Nach $^1/_2$-stündigem Stehen bei Raumtemperatur beginnt die Krystallisation. Nach weiteren 2 Stunden Kühlschrank wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 85 mg schwach gelbliche, voluminöse Nädelchen.

---

[1]) Bei Aldol-, Claisen-Condensation usw. sind *azidifizierte* Methylene zur Reaktion mit Carbonylen begünstigt. Das ist bekanntlich kein Widerspruch, da dort erst ein Proton entfernt werden muß, um ein Elektronenpaar freizulegen, während am Stickstoff das Elektronenpaar, mit dem die Reaktion einsetzt, schon frei ist.

[2]) W. Traube, A. **432**, 266 (1923).

[3]) H. Biltz u. H. Pardon, J. pr. **134**, 313 (1932).

[4]) R. Purrmann, A. **546**, 98 (1940).

3,838 mg Subst. (bei 120° i. V. getr.): 6,025 mg CO_2, 1,601 mg H_2O. — 2,786 mg Subst.: 0,782 ccm N_2 (23°, 723 mm).

$C_8H_{11}O_3N_5$ (225,2)	Ber.	C 42,66	H 4,92	N 31,10
	Gef.	„ 42,81	„ 4,66	„ 30,79.

Isoxanthopterin-carbonsäure.

900 mg 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin in 100 ccm n-Essigsäure werden mit 2 g Mesoxalester-hydrat in 30 ccm Wasser versetzt und 20 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Das abgesaugte Reaktionsprodukt wird in 1 Liter Wasser mit 20 ccm 2 n-Natronlauge gelöst und siedend in 500 ccm siedende 2 n-Salzsäure getropft. Ausbeute 1,30 g = 85 Proc. d. Th. Zur Abtrennung geringer Mengen des gelben Isomeren wird mit 50 ccm 2 n-Soda ausgekocht und die gelbe Lösung abgesaugt. Zur Darstellung der reinen Säure wird, wie oben, die Lösung des farblosen Natriumsalzes in sehr verdünnter Lauge heiß in heiße Salzsäure getropft. Farbloses, mikrokrystallines Pulver.

3,890 mg Subst. (bei 130° i. V. getr.): 5,304 mg CO_2, 0,850 mg H_2O. — 3,000 mg Subst.: 0,827 ccm N_2 (19°, 726 mm).

$C_7H_5O_4N_5$ (223,2)	Ber.	C 37,67	H 2,26	N 31,38
	Gef.	„ 37,22	„ 2,44	„ 30,79.

Isoxanthopterin (*8-Desoxy-leukopterin*, „*Anhydro-leukopterin*").

237 mg kalt gefällte und bei 130° i. V. getr. Isoxanthopterincarbonsäure werden im Stickstoffstrom $^1/_2$ Stunde auf 260° erhitzt. Bei 240° beginnt die CO_2-Entwicklung.

Aus der Barytwasservorlage wurden 207 mg $BaCO_3$ isoliert. Ber. für 1 Mol CO_2: 210 mg.

Der graue Rückstand wird in 50 ccm $^n/_5$-Natronlauge mit Kohle gekocht, die stark blau fluorescierende Lösung auf 120 ccm verdünnt und siedend in 60 ccm siedende 2 n-Salzsäure getropft. Ausbeute 171 mg zuweilen gekrümmte Nädelchen = 82 Proc. d. Th.

3,903 mg Subst. (bei 150° i. V. getr.): 5,805 mg CO_2, 1,014 mg H_2O. — 1,750 mg Subst.: 0,615 ccm N_2 (23°, 718 mm).

$C_6H_5O_2N_5$ (179,1)	Ber.	C 40,21	H 2,81	N 39,11
	Gef.	„ 40,56	„ 2,90	„ 38,31.

Die Substanz verhält sich gegen rauchende Jodwasserstoffsäure wie das sogenannte Anhydroleukopterin aus Kohlweißlingen. Mit Nitrosylschwefelsäure entsteht Desiminoleukopterin, und mit Chlorwasser Leukopteringlycol.

Xanthopterin-carbonsäure.

Die Lösung von 5 g 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin-sulfat und 12 ccm Mesoxalester in 500 ccm heißer 2 n-Schwefelsäure wird 1 Stunde gelinde gekocht. Das abgesaugte Säuregemisch (3,78 g) wird mit 120 ccm 2 n-Soda ausgekocht.

Der Rückstand wird noch mit verdünnter Soda gewaschen, in 1 Liter sehr verdünnter Natronlauge gelöst und siedend in 800 ccm siedende 2 n-Salzsäure getropft. Man erhält so 1,25 g farblose Säure = 29 Proc. d. Th.

Die gelbe, stark fluorescierende Lösung in Soda scheidet beim Abkühlen gelbe seidige Blättchen aus. Das *Natriumsalz* wird in 800 ccm sehr verdünnter Natronlauge gelöst und siedend in 500 ccm siedende 2 n-Salzsäure getropft. Ausbeute 1,83 g gelbe Säure = 42 Proc. d. Th.

3,944 mg Subst. (bei 130° i. V. getr.): 5,436 mg CO_2, 0,789 mg H_2O. — 2,538 mg Subst.: 0,708 ccm N_2 (24°, 722 mm).

$C_7H_5O_4N_5$ (223,2)	Ber.	C 37,67	H 2,26	N 31,38
	Gef.	„ 37,59	„ 2,24	„ 30,46.

Dihydro-xanthopterin-carbonsäure. Dihydro-xanthopterin.

1,66 g Xanthopterin-carbonsäure werden in 20 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure gelöst und das frei werdende Jod mit gepulvertem Phosphoniumjodid reduziert. Dabei scheidet sich ein Jodhydrat der Dihydrosäure ab. Nach Zugabe von 180 ccm warmen Wassers geht dieses erst in Lösung und dann beginnt die Krystallisation der freien Dihydrosäure in farblosen Prismen. Ausbeute 1,50 g = 90 Proc. d. Th.

Zur Analyse wird wieder wie oben mit farbloser Jodwasserstoffsäure aufgenommen und zur Krystallisation mit Wasser verdünnt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

3,460 mg Subst. (bei 130° i. V. getr.): 4,698 mg CO_2, 0,977 mg H_2O. — 2,210 mg Subst.: 0,622 ccm N_2 (25°, 723 mm).

$C_7H_7O_4N_5$ (225,2)	Ber.	C 37,33	H 3,14	N 31,10
	Gef.	„ 37,03	„ 3,16	„ 30,68.

Bei 240° im Stickstoffstrom wird decarboxyliert.

412 mg Dihydro-xanthopterin-carbonsäure (1,83 mMol) geben 348 mg $BaCO_3$. Ber. 360 mg $BaCO_3$.

Der Rückstand kann unmittelbar zu Xanthopterin dehydriert oder mit 3 n-Schwefelsäure in das gut krystallisierte Dihydroxanthopterinsulfat übergeführt werden.

Xanthopterin.

377 mg Dihydro-xanthopterin-sulfat (1,35 Mol) werden in 30 ccm 0,3 n-Natronlauge mit 80 mg Platin unter Sauerstoff geschüttelt. Nach 30 Minuten wird nichts mehr aufgenommen,

es sind 18,1 ccm (25°, 720 mm) verbraucht = 0,699 mMol
Ber. 0,675 mMol.

Die vom Platin filtrierte Lösung wird mit Salzsäure angesäuert, von Flocken getrennt, mit Natriumacetat gefällt und elektrolytfrei gewaschen. Ausbeute 200 mg = 83 Proc. d. Th.

4,548 mg Subst. (bei 130° i. V. getr.): 6,671 mg CO_2, 1,216 mg H_2O. — 2,140 mg Subst.: 0,766 ccm N_2 (27°, 719 mm).

$C_6H_5O_2N_5$ (179,1)	Ber.	C 40,21	H 2,81	N 39,11
	Gef.	„ 40,00	„ 2,99	„ 38,52.

(Abgeschlossen am 10. September 1941.)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, München; für den Anzeigenteil: Anton Burger, Berlin-Tempelhof — Verlag Chemie, G. m. b. H. (Geschäftsführer: Senat. e h. H. Degener), Berlin W 35, Woyrschstr. 37
Zur Zeit ist Anzeigen-Preisliste Nr. 3 gültig — Printed in Germany
Druck: Metzger & Wittig, Leipzig

Register

über

Band 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547 und 548.

Sachregister.

Aconitum-Alkaloide XIV (Ketone aus Aconitum-Alkaloiden), Majima u. Tamura, **545** 1.
—— XV (Kobusin), Suginome u. Shimanouti, **545**, 220.
Alkaliorganische Verbindungen, XV (Gelenkte 1,2- u. 1,4-Polymerisation d. Butadiens), Ziegler, Grimm u. Willer, **542**, 90.
Alkylierung, zweifach intramolekulare, Prelog, **545**, 229.
l-Amino-vinyläther, Klages u. Drerup, **547**, 65.
Ampelopsis meliaefolia Kudo, Inhaltsstoffe, Kotake u. Kubota, **544**, 253.
Autoxydation d. Benzaldehyds in Gegenw. v. 9,10-Diphenyl-acenaphtylen, Wittig u. Henkel, **542**, 130.
—— v. Dibiphenylen-äthylen, Wittig u. Pieper, **546**, 142.
—— v. Äthern u. unges. Kohlenwasserst. in Gegenw. v. Dibiphenylen-äthylen, Wittig u. Pieper, **546**, 172.
ms-Benzacridan, Synth., Waldmann u. Back, **545**, 52.
Benzisoxazole III, Borsche u. Scriba, **241**, 283.
—— IV, Borsche u. Wagner-Roemmich, **546**, 273.
—— V (Acetylierung v. 4-, 2- u. 3-Bromtoluol), Borsche u. Herbert, **546**, 277.
Benzoltriazoliumsalze, Redukt., Krollpfeiffer, Graulich u. Rosenberg, **542**, 1.
Benzophenon, Polymorphismus, Schaum, **542**, 77.
Berichtigungen, **543**, 292; **544**, 300; **546**, 40.
Brasilin- u. Hämatoxylinfrage VII (Synth. v. μ-Amino-chrom-indan), Pfeiffer u. Epler, **545**, 263.
Brechung u. Absorption ungesättigter Verbindungen, Sörensen, **546**, 57.
Calebassen-Curare, Alkaloide, III, Wieland, Pistor u. Bähr, **547**, 140.
——, ——, IV, Wieland, Bähr u. Witkop, **547**, 156.
Carotinoidreihe, Synth., I (Neue Methode z. Darst. v. Hexatrienen), Schmitt, **547**, 103.
——, ——, II (Neue Synth. v. Squalen), Schmitt, **547**, 115.
——, ——, III (Darst. eines Methylhomologen v. Dehydro-β-cyclocitral), Schmitt, **547**, 256.
——, ——, IV (Darst. v. ω-Phenyl- u. ω-Furyl-polyenaldehyden), Schmitt, **547**, 270.
——, ——, V (Darst. höherer aliphat. Polyenaldehyde), Schmitt, **547**, 285.

Chinonmethide, Fries u. Brandes, **542**, 48.
Chinovasäure, VIII, Schmitt u. Wieland, **542**, 258.
Chlorin- u. Purpurinreihe, Teilsynthesen, Fischer u. Strell, **543**, 143.
Chlorophyllderivate, Rotationsdispersion und scheinbare Inaktivität, Pruckner, Oestreicher u. Fischer, **546**, 41.
Chlorophyllporphyrine, Phorbide u. Chlorine, Chlorderivate, Fischer u. Dietl, **547**, 234.
Citronensäure, Abbau durch Bakterien, Deffner u. Franke, **541**, 85.
Cyclopentadien-Reihe, Studien, II (α- u. β-Camphylsäuren. 1,5,5-Trimethyl-cyclopentadien-1,3.), Alder u. Windemuth, **543**, 28.
Dehydro-bacterio-phäophorbid a, Überführg. i. Chlorophyll a, Fischer, Mittenzwei u. Hevér, **545**, 154.
Dehydro-cholestenon, Hydrierung mit Aluminium-iso-propylat, Windaus u. Kaufmann, **542**, 218.
7-Dehydro-epi-cholesterin, Windaus u. Naggatz, **542**, 204.
Desoxo-phyllerythrin-Derivate, Synth., Fischer u. Kanngießer, **543**, 271.
Diensynthese XI (Vinylester u. halogenierte Äthylene; Nor-campher-Reihe), Alder u. Rickert, **543**, 1.
—— XII., (1,5,5-Trimethyl-cyclopentadien u. Vinylacetat; Camphergruppe), Alder u. Windemuth, **543**, 41.
—— XIII, (1,5,5-Trimethyl-cyclopentadien mit Maleinsäure-anhydrid u. Acetylen-dicarbonsäure.), Alder u. Windemuth, **543**, 56.
—— XXXIII, (Acridin u. Acetylen-dicarbonsäure-ester), Diels u. Thiele, **543**, 79.
(+)-Dihydro-codein u. (+)-Dihydro-morphin aus Sinomenin, Goto u. Arai, **547**, 194.
3,4-Dioxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure, Schöpf, Jäckh-Tettweiler, Mayer, Perrey-Fehrenbach u. Winterhalder, **544**, 77.
Diphen-succinden-(10)-dion-(9,12), Brand u. Stephan, **542**, 29.
Emulsin, XL (Glucoside der Isäthionsäure), Helferich u. Lutzmann, **541**, 1.
—— XLIII (Ferment. Spaltg. v. Bisglucosiden d. Protocatechualdehyds), Helferich u. Gribel, **544**, 191.
—— XLV, (Glucoside v. Oxy-sulfonsäuren), Helferich u. Schnorr, **547**, 20.
Fenchenreihe, X (Isomerisierg. v. α-Fenchen), Komppa u. Nyman, **543**, 111.
Flußsäurelösungen, Gleichgewichte, Roth, **542**, 35.
Formylporphyrine, neue Reaktionen, Fischer u. Mittermair, **548**, 147.
γ-Formyl-pyrro-porphyrin, Fischer u. Stier, **542**, 224.
Fructose-anhydride XXIII (Phlein, Ringstruktur d. Polyfructosane), Schlubach u. Sinh, **544**, 101.
—— XXIV, Natürliche Polyfructosane, Schlubach u. Sinh, **544**, 111.
Fuchsone, stereoisomere, Bockemüller u. Geier, **542**, 185.
Fungisterin u. andere Inhaltsstoffe v. Pilzen, Wieland u. Coutelle, **548**, 270.

Glucose, Einwirkg. v. Chlorwasserstoff, Schlubach u. Lührs, 547, 73.
Glucose-oxydase II, Franke u. Deffner, 541, 117.
Hämin, Konfiguration (Bemerkungen zu d. Mitteilg. v. Krieble u. Corwin), Fischer u. Endermann, 545, 148.
——, Überführg. i. Deuteroporphyrin-2,4-dicarbonsäure-tetramethylester, Fischer u. Deilmann, 545, 22.
Hämotricarbonsäure-imid., optisch aktives aus Chlorophyll, Fischer u. Wenderoth, 545, 140.
Hefe, aerober Phosphatbedarf, Lynen, 546, 120.
——, Nebensterine, VI (Z. Kenntn. d. Kryptosterins), Wieland u. Joost, 546, 103.
——, ——, VII (Zymosterin), Wieland, Rath u. Benend, 548, 19.
——, ——, VIII (Konst. v. Ascosterin, Faecosterin, Episterin u. Neosterin), Wieland, Rath u. Hesse, 548, 34.
Hefeabbau von Bernstein-, Äpfel- u. Citronensäure, Lynen u. Neciullah, 541, 203.
Hochpolymere, künstliche, organische, I, (Reakt. v. Acyl-diisocyanaten mit polyfunktionellen Amino- u. Hydroxylverbindungen), Lieser u. Macura, 548, 226.
Hydrazinreihe, Untersuchungen, I (Darst. v. Tri- u. Tetra-alkyl-hydrazinen), Klages (Mitbearb. v. Nober, Kircher u. Bock), 547, 1.
——, ——, II (thermische Zersetzg. quartärer Hydrazoniumbasen), Klages u. Nober, 547, 39.
Indigo, Konst. u. Licht-Absorption, Scheibe, Dörfling u. Aßmann, 544, 240.
Indigofarbstoffe d. cis-Reihe, Pummerer u. Fiesselmann (Mitbearb. v. Müller) 544, 206.
Isocystein u. Isocystin, Synth. u. Eigenschaften, Schöberl u. Braun, 542, 274.
Jodosoverbindungen als Oxydationsmittel, Criegee u. Beucker, 541, 218.
Knollenblätterpilze, Giftstoffe, V (Konst. v. Phalloidin), Wieland u. Witkop, 543, 171.
——, ——, VI (Amanitin), Wieland u. Hallermayer, 548, 1.
Kohlenhydrate XIII (Übermolekulare Konst. d. Cellulose), Lieser u. Fichtner, 548, 195.
—— XIV (Übermolekulare Reaktionsweise d. Cellulose, II), Lieser u. Jaks, 548, 204.
—— XV (Übermolekulare Reaktionsweise d. Cellulose, III), Lieser, Jaks u. Glitscher, 548, 212.
Konfiguration des tert. Kohlenstoffatoms III, Freudenberg, Meisenheimer, Lane u. Plankenhorn, 543, 162.
Leukopterin, z. Kenntnis d., Schöpf, Reichert u. Riefstahl, 548, 82.
Makromolekulare Verb., 231. Mitt. (Polyvinylchloride), Staudinger u. Schneiders, 541, 151.
Mannane, V (Manno-biase im Gerstenmalz), Klages u. Kircher, 543, 183.

Metallorganische Verb., IV (Umlagerung v. Diarylāthern in o-Arylphenole), Lüttringhaus u. v. Sääf, **542**, 241.
N-Methan-sulfonylderivate v. Aminosäuren u. Oligopeptiden, Helferich u. Grünert, **545**, 178.
1-(3′,4′-Methylendioxy-benzyl)-6,7-dioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, Synth. u. zellmögl. Bedingg., Schöpf u. Salzer, **544**, 1.
β-Methyl-fructo-furanosid, Schlubach u. Barthels, **541**, 76.
Methylphäophorbid a aus Chlorin e_8-triester, Fischer u. Oestreicher, **546**, 49.
5-Nitro-2-brom-acetophenon, Synth., Borsche u. Herbert, **546**, 293.
Nitrosoverbindungen, dimere, Konstitution, Jensen u. Berg, **548**, 110.
Olefine, Einwirkg. v. Brom, Bockemüller u. Janßen, **542**, 166.
Ongonkea Klaineana Pierre, fette Öle aus Samen, Castille, **543**, 104.
Osmotische, anormale Effekte an Kettenmolekülen, II Polydepside), Klages, Kircher u. Fessler, **541**, 17.
Oxindolreihe, Synthesen, Horner, **548**, 117.
Oxydationsvorgänge, Mechanismus, LI (Enzymat. Umsetzg. v. Brenztrauben- u. Oxalessigsäure), Wieland, Probst, Walch, Schwarze u. Rauch, **542**, 145.
——, ——, LII, (Abbau von Essigsäure, Acetaldehyd u. Citronensäure im Gewebe), Wieland u. Jennen (mitbearb. v. Schwarze), **548**, 255.
3-Oxy-4-methoxy-phenylacetaldehyd u. 3,4-Dioxy-phenyl-acetaldehyd, Synth., Schöpf, Brass, Jacobi, Jorde, Mocnik, Neuroth u. Salzer, **544**, 30.
Paprikafarbstoff XI (Isomerisierungserscheinungen), Zechmeister u. v. Cholnoky, **543**, 248.
Pfeilgifte, afrikanische, III (Krystallisiertes Calotropisharz), Hesse, Eilbracht u. Reicheneder, **546**, 233.
Phäoporphyrin a_5, Totalsynthese, Fischer, Stier u. Kanngießer, **543**, 258.
Phenylessigsäuren, Darst. v. substit., Schöpf u. Winterhalder, **544**, 62.
Photo-pyro-calciferol, photochem. Vorgang bei d. Bildg., Windaus, Dimroth u. Breywisch, **543**, 240.
Pilzcerebrin II, Reindel, Weickmann, Picard, Luber u. Turula, **544**, 116.
Pinakolinumlagerung des 1,2-Dimethyl-cyclohexandiols-(1,2) u. a., Meerwein, **542**, 123.
Pinocamphon, Pinonsäure u. α-Pinen, Totalsynth., Komppa, Klami u. Kuvaja, **547**, 185.
Polymerisationsvorgänge, durch Pyridin bewirkte, III (Zwischenprod. bei Polymer. v. p-Chinon.), Diels u. Preiß, **543**, 94.
Phorphyrine, Überführg. i. Dioxy-chlorine d. Einw. v. Osmium-tetroxyd, Fischer u. Eckoldt, **544**, 138.
Porphyrine u. Chlorine, Chlorierungs u. Nitrierungsreaktion, Fischer u. Klendauer, **547**, 123.

Purpurin 4, Strell, **546**, 252.
Purpurin 18, neue Derivate, Fischer u. Gibian, **547**, 216.
Pyrrolblaufarbstoffe, Konst., Steinkopf u. Wilhelm, **546**, 211.
Pyrroporphyrin, neue Reaktionen, Fischer u. Dietl, **547**, 86.
Reduktone, neue Synth., Micheel u. Haarhoff, **545**, 28.
Rhodoporphyrin-γ-carbonsäure-anhydrid, Synth., Fischer u. Schröder, **541**, 196.
Rottlerin II, Brockmann u. Maier, **541**, 53.
Schiffsche Basen, Stereochemie, Jensen u. Bang, **548**, 106.
Schmetterlinge, Flügelpigmente, V (Abbau v. Desimino-leukopterin), Wieland u. Tartter, **543**, 287.
——, ——, VI (Leukopterin u. Xanthopterin), Wieland u. Purrmann, **544**, 163.
——, ——, VII (Synth. v. Leukopterin u. Natur d. Guanopterins), Purrmann, **544**, 182.
——, ——, VIII (Pterobilin, d. blaue Farbstoff d. Pieridenflügel), **545**, 197.
——, ——, IX („Anhydro-leukopterin" u. „Purpuroflavin"), Wieland, Tartter u. Purrmann, **545**, 209.
——, ——, X (Xanthopterin, Synth.) Purrmann, **546**, 98.
——, ——, XI (Methylierg. u. Mol.-Gew. v. Leukopterin), Wieland u. Decker, **547**, 180.
——, ——, XII, (Konst. d. sogen. Anhydroleukopterins), Purrmann, **548**, 284.
Sterischer Verlauf dimerisierender Reduktionen, Sörensen, Stene u. Samuelsen, **543**, 132.
——, —— von Abspaltungsreaktionen, Hückel, Tappe u. Legutke, **543**, 191.
Strychnos-Alkaloide XXII (Abbauvers. an quartären Salzen d. Vomicingruppe), Wieland u. Müller, **545**, 59.
——, XXIII (Beiträge z. Kenntn. d. Vomicins), Wieland u. Schmauss, **545**, 72.
—— XXIV (Oxydation v. Derivaten d. Vomicidins), Wieland u. Jennen, **545**, 86.
—— XXV (Strychnos-Alkaloide u. Bromwasserstoff), Wieland u. Jennen, **545**, 99.
—— XXVI (Z. Kenntn. d. Base $C_{16}H_{24}O_2N_2$), Wieland u. Horner, **545**, 112.
Thioharnstoff-Komplexsalze v. Blei u. Thallium, Mahr (mitbearb. v. Ohle) **542**, 44.
Thionylamine, Konstitution, Jensen u. Bang, **548**, 95.
Thiophenole, Einwirkg. auf Chinone, Dimroth, Kraft u. Aichinger, **545**, 124.
Thiophenreihe, IL (Konst. d. Indophenine), Steinkopf u. Hanske, **541**, 238.
——, L (Derivate d. 3,4-Dibromthiophen-2,5-dialdehyds), Steinkopf, Leitsmann, Müller u. Wilhelm, **241**, 260.

Thiophenreihe, LI (Athophanartige Derivate des Dithienyls u. Diphenyls), Steinkopf u. v. Petersdorff, **543**, 119.
—— LII (Abkömml. v. 3-Brom- u. 2,3-Dibrom-thiophen), Steinkopf, **543**, 128.
—— LIII (2,2-Di-*a*-thiophanthrenchinonyl), Steinkopf u. Kühnel, **545**, 33.
—— LIV (Merkurierung nitrierter Thiophene), Steinkopf, **545**, 38.
—— LV (2-Methyl-3-äthyl- u. 3-Methyl-2-äthyl-thiophen), Steinkopf, Merckoll u. Strauch, **545**, 45.
——, LVII (α-Polythienyle), Steinkopf, Leitsmann u. Hofmann, **546**, 180.
——, LVIII (Di- u. Triäthylthiophene), Steinkopf, Frömmel u. Leo, **546**, 199.
——, LIX (Atophanartige Derivate d. Dibenzo-thiophens), Steinkopf u. Engelmann, **546**, 205.
——, LX (Deuteriothiophen), Steinkopf u. Boëtius, **546**, 208.
Triarylphosphite, ster. gehinderte Halogenaddition, Anschütz, Kraft u. Schmidt, **542**, 14.
Usninsäure, Konst., II, Schöpf u. Roß, **546**, 1.
Vielkernige kondens. Systeme m. heterocycl. Ringen, VII (Ringschlußvers. m. 3-Phenyl- u. 3-Benzyl-7,8-benzo-cinchoninsäure), Borsche u. Wagner-Roemmich, **544**, 272.
——, VIII (Diaza-phenanthren-carbonsäuren), Borsche u. Wagner-Roemmich, **544**, 280.
——, IX (7-Aminochinoline u. 1,5-Diaza-phenanthren-4-carbonsäuren), Borsche u. Wagner-Roemmich, **544**, 287.
——, X (Abkömmlinge d. 6,7-Dioxy-chinolins), Borsche u. Barthenheier, **548**, 50.
——, XI (Ringschlußversuche mit 2,3-Phenyl-pyrrol-carbonsäuren), Borsche u. Klein, **548**, 64.
——, XII (3-Phenyl-1,2-diaza-anthron), Borsche u. Klein, **548**, 74.
a-Vinylthiophen, Kuhn u. Dann, **547**, 293.
Vinylverbindungen, Hydrierung zu Meso-verbindungen, Fischer u. Gibian, **548**, 183.
Waldensche Umkehrung, V (bei der Bildg. v. Äthern), Hückel u. Pietrzok, **543**, 230.

Autorenregister.

Aichinger, Karl, siehe Otto Dimroth†.

Alder, Kurt, und Hans Ferdinand Rickert **543**, 1.

Alder, Kurt, u. Erwin Windemuth **543**, 28, 41, 56.

Anschütz, Ludwig, Horst Kraft und Kurt Schmidt **542**, 14.

Arai, Tatsuo, s. Kakuji Goto.

Assmann, J., siehe G. Scheibe.

Back, Stephan, siehe Hans Waldmann.

Bähr, Karl, siehe Heinrich Wieland.

Bang, N. Hofman, siehe K. A. Jensen.

Bartels, H. E., siehe H. H. Schlubach.

Barthenheier, Jakob, siehe Walther Borsche.

Benend, Willi, siehe Heinrich Wieland.

Berg, Arne, siehe K. A. Jensen.

Beucker, H., siehe R. Criegee.

Bock, M., s. Friedrich Klages.

Bockemüller, Wilhelm, und Rudolf Janßen **542**, 166.

Bockemüller, Wilhelm, und Rudolf Geier **542**, 185.

Boëtius, Max, siehe Wilhelm Steinkopf.

Borsche, W., u. W. Scriba **541**, 283.

Borsche, Walther, und Mechtild Wagner-Roemmich **544**, 272, 280, 287.

Borsche, Walther, und Mechtild Wagner-Roemmich **546**, 273.

Borsche, Walther, und Alfred Herbert **546**, 277, 293.

Borsche, Walther, und Jakob Barthenheier **548**, 50.

Borsche, Walther, und Aloys Klein **548**, 64.

Brand, Kurt, und Hans Werner Stephan **542**, 29.

Brandes, E., siehe K. Fries.

Brass, Eva, siehe Clemens Schöpf.

Braun, Hans, siehe Alfons Schöberl.

Breywisch, W., s. A. Windaus.

Brockmann, Hans, und Karl Maier **541**, 53.

Castille, A. **543**, 104.

Cholnoky, L. v., siehe L. Zechmeister.

Coutelle, Gustav, siehe Heinrich Wieland.

Criegee, R., u. H. Beucker **541**, 218.

Dann, Otto, siehe Richard Kuhn.

Decker, Peter, siehe Heinrich Wieland.

Deffner, H., und W. Franke **541**, 85.

Deffner, M., siehe W. Franke.

Deilmann, Karl-Otto, siehe Hans Fischer.

Diels, Otto, und Wolfgang Ernst Thiele **543**, 79.

Diels, Otto, und Horst Preiß **543**, 94.

Dietl, Ernst August, siehe Hans Fischer.

Dimroth†, Otto, Ludwig Kraft u. Karl Aichinger **545**, 124.

Dimroth, K., siehe A. Windaus.

Dörfling, H., siehe G. Scheibe.

Drerup, Engelbert, s. Friedrich Klages.

Eckoldt, Hans, siehe Hans Fischer.

Eilbracht, Hans, siehe Gerhard Hesse.

Endermann, F., s. H. Fischer.

Engelmann, Helmut, siehe Wilhelm Steinkopf.

Epler, Hans, s. Paul Pfeiffer.
Fessler, J., siehe F. Klages.
Fichtner, Franz, siehe Th. Lieser.
Fiesselmann, Hans, siehe Rudolf Pummerer.
Fischer, H., und C. G. Schröder **541**, 196.
Fischer, Hans, und Eberhard Stier **542**, 224.
Fischer, Hans, und Martin Strell **543**, 143.
Fischer, Hans, Eberhard Stier und Walter Kanngiesser **543**, 258.
Fischer, Hans, und Walter Kanngiesser **543**, 271.
Fischer, Hans, und Hans Eckoldt **544**, 138.
Fischer, Hans, und Karl-Otto Deilmann **545**, 22.
Fischer, H., und F. Endermann **545**, 148.
Fischer, Hans, Hellmuth Mittenzwei und Desider B. Hevér **545**, 154.
Fischer, Hans, und Hermann Wenderoth **545**, 140.
Fischer, Hans, und August Oestreicher **546**, 49.
Fischer, Hans, siehe Franziska Pruckner.
Fischer, Hans, und Ernst August Dietl **547**, 86, 234.
Fischer, Hans, und Wolfgang Klendauer **547**, 123.
Fischer, Hans, und Heinz Gibian **547**, 216.
Fischer, Hans, und Josef Mittermair **548**, 147.
Fischer, Hans, und Heinz Gibian **548**, 183.
Frank, Richard, siehe Friedrich Klages.
Franke, W., siehe M. Deffner.
Franke, W., u. M. Deffner **541**, 117.
Freudenberg, Karl, Herta Meisenheimer, John T. Lane und Erwin Plankenhorn **543**, 162.
Fries, K., u. E. Brandes **542**, 48.
Frömmel, Helmut, siehe Wilhelm Steinkopf.
Geier, Rudolf, siehe Wilhelm Bockemüller.
Gibian, Heinz, siehe Hans Fischer.
Glitscher, Ernst-August, s. Th. Lieser.
Goto, Kakuji, und Tatsuo Arai **547**, 194.
Graulich, W., siehe F. Krollpfeiffer.
Griebel, Robert, siehe Burckhardt Helferich.
Grimm, H., siehe K. Ziegler.
Grünert, Horst, siehe Burckhardt Helferich.
Haarhoff, Hans, siehe Fritz Micheel.
Hallermayer, Rudolf, siehe Heinrich Wieland.
Hanske, W., siehe W. Steinkopf.
Helferich, B., und H. Lutzmann **541**, 1.
Helferich, Burckhardt, und Robert Griebel **544**, 191.
Helferich, Burckhardt, und Horst Grünert **545**, 178.
Helferich, B., und H. Schnorr **547**, 201.
Henkel, Konrad, siehe Georg Wittig.
Herbert, Alfred, s. Walther Borsche.
Hesse, Horst, siehe Heinrich Wieland.
Hesse, Gerhard, Hans Eilbracht und Franz Reicheneder **546**, 233.
Hevér, Desider B., siehe Hans Fischer.
Hofmann, Karl Heinz, siehe Wilhelm Steinkopf.
Horner, Leopold, siehe Heinrich Wieland.
Horner, Leopold **548**, 117.

Hückel, Walter, Werner Tappe und Günter Legutke **543**, 191.
Hückel, Walter, und Hubertus Pietrzok **543**, 230.
Jacobi, Ernst, siehe Clemens Schöpf.
Jäckh-Tettweiler, Irmgard, siehe Clemens Schöpf.
Jaks, Rudolf, s. Th. Lieser.
Janßen, Rudolf, siehe Wilhelm Bockemüller.
Jennen, René Gottfried, siehe Heinrich Wieland.
Jennen, R. Gottfried, siehe Heinrich Wieland.
Jensen, K. A., und N. Hofman Bang **548**, 95.
Jensen, K. A., und Arne Berg **548**, 110.
Joost, Erich, siehe Heinrich Wieland.
Jorde, Walter, siehe Clemens Schöpf.
Kanngiesser, Walter, siehe Hans Fischer.
Kaufmann, O., s. A. Windaus.
Kircher, Fritz, siehe Friedrich Klages.
Klages, Fr., F. Kircher und J. Fessler **541**, 17.
Klages, Friedrich, und Fritz Kircher **543**, 183.
Klages, Friedrich, G. Nober, F. Kircher und M. Bock 1.
Klages, Friedrich, Gerhart Nober und Richard Frank **547**, 39.
Klages, Friedrich, u. Engelbert Drerup **547**, 65.
Klami, A., siehe Gust Komppa.
Klein, Aloys, siehe Walther Borsche.
Klendauer, Wolfgang, siehe Hans Fischer.
Komppa, Gust., und G. A. Nyman **543**, 111.
Komppa, Gust., A. Klami und A. M. Kuvaja **547**, 185.
Kotake, Munio, und Takashi Kubota **544**, 253.
Kraft, Horst, siehe Ludwig Anschütz.
Kraft, Ludwig, siehe Otto Dimroth†.
Krollpfeiffer, F., W. Graulich und A. Rosenberg **542**, 1.
Kubota, Takashi, siehe Munio Kotake.
Kühnel, Manfred, siehe Wilhelm Steinkopf.
Kuhn, Richard, und Otto Dann **547**, 293.
Kuvaja, A. M., siehe Gust. Komppa.
Lane, John T., siehe Karl Freudenberg.
Legutke, Günter, siehe Walter Hückel.
Leitsmann, Reinhard, siehe Wilhelm Steinkopf.
Leo, Jan, siehe Wilhelm Steinkopf.
Lieser, Th., u. Franz Fichtner **548**, 195.
Lieser, Th., und Rudolf Jaks **548**, 204.
Lieser, Th., Rudolf Jaks und Ernst-August Glitscher **548**, 212.
Lieser, Th., und Karl Macura **548**, 226.
Luber, Karl, s. Fritz Reindel.
Lührs, Erich, s. Hans Heinrich Schlubach.
Lüttringhaus, Arthur, und Grete v. Sääf **542**, 241.
Lutzmann, H., s. B. Helferich.
Lynen, F., und N. Neciullah **541**, 203.
Lynen, Feodor **546**, 120.
Macura, Karl, s. Th. Lieser.
Mahr, C. **542**, 44.
Maier, Karl, s. Hans Brockmann.
Majima, Riko, und Kunisaburo Tamura **545**, 1.
Mayer, Georg, siehe Clemens Schöpf.

Meerwein, Hans **542**, 123.
Meisenheimer, Herta, siehe Karl Freudenberg.
Merckoll, Anton, siehe Wilhelm Steinkopf.
Micheel, Fritz, und Hans Haarhoff **545**, 28.
Mittenzwei, Hellmuth, siehe Hans Fischer.
Mittermair, Josef, siehe Hans Fischer.
Moenik, Walter, siehe Clemens Schöpf.
Müller, A. H., s. W. Steinkopf.
Müller, Oskar, siehe Heinrich Wieland.
Naggatz, J., siehe A. Windaus.
Neciullah, N., siehe F. Lynen.
Neuroth, Ludwig, siehe Clemens Schöpf.
Nober, Gerhart, siehe Friedrich Klages.
Nyman, G. A., s. G. Komppa.
Obermeit, Alfred, siehe Josef Schmitt.
Oestreicher, August, siehe Franziska Pruckner.
Oestreicher, August, siehe Hans Fischer.
Perrey-Fehrenbach, Hertha, siehe Clemens Schöpf.
Petersdorff, Hans-Jürgen v., siehe Wilhelm Steinkopf.
Pfeiffer, Paul, und Hans Epler **545**, 263.
Picard (†), S., s. Fritz Reindel.
Pieper, Gustav, siehe Georg Wittig.
Pietrzok, Hub., s. W. Hückel.
Pistor, Hans Joachim, siehe Heinrich Wieland.
Plankenhorn, Erwin, siehe Karl Freudenberg.
Preiß, Horst, siehe Otto Diels.
Prelog, V. **545**, 229.
Probst, Otto, siehe Heinrich Wieland.
Pruckner, Franziska, August Oestreicher und Hans Fischer **546**, 41.
Pummerer, Rudolf, u. Hans Fiesselmann **544**, 206.
Purrmann, Robert **544**, 182.
Purrmann, Robert **546**, 98.
Purrmann, Robert **548**, 284.
Purrmann, Robert, s. Heinrich Wieland.
Rath, Fridolf, siehe Heinrich Wieland.
Rauch, Konrad, siehe Heinrich Wieland.
Reicheneder, Franz, siehe Gerhard Hesse.
Reichert, Rolf, s. Clemens Schöpf.
Reindel, Fritz, A. Weickmann, S. Picard (†), Karl Luber und Paul Turula **544**, 116.
Rickert, Hans Ferdinand, siehe Kurt Alder.
Riefstahl, K., siehe Cl. Schöpf.
Rosenberg, A., s. F. Krollpfeiffer.
Roß, Friedrich, siehe Clemens Schöpf.
Roth, W. A. **542**, 35.
v. Sääf, Grete, s. Arthur Lüttringhaus.
Salzer, Walter, siehe Clemens Schöpf.
Samuelsen, Eirik, siehe Nils Andreas Sörensen.
Schaum, Karl **542**, 77.
Scheibe, G., H. Dörfling und J. Assmann **544**, 240.
Schlubach, H. H., und H. E. Bartels **541**, 76.
Schlubach, Hans Heinrich, und Ouay Ketu Sinh **544**, 101, 111.
Schlubach, Hans Heinrich, und Erich Lührs **547**, 73.
Schmauss, Otto, siehe Heinrich Wieland.
Schmidt, Kurt, siehe Ludwig Anschütz.

Schmitt, Josef **547**, 103, 115, 256, 270.

Schmitt, Josef, und Alfred Obermeit **547**, 285.

Schmitt, Werner, und Heinrich Wieland **542**, 258.

Schneiders, J., siehe H. Staudinger.

Schnorr, H., s. B. Helferich.

Schöberl, Alfons und Hans Braun **542**, 274.

Schöpf, Clemens und Walter Salzer **544**, 1.

Schöpf, Clemens, Eva Brass, Ernst Jacobi, Walter Jorde, Walter Mocnik, Ludwig Neuroth und Walter Salzer **544**, 30.

Schöpf, Clemens, und Ludwig Winterhalder **544**, 62.

Schöpf, Clemens, Irmgard Jäckh-Tettweiler, Georg Mayer, Hertha Perrey-Fehrenbach und Ludwig Winterhalder **544**, 77.

Schöpf, Clemens, und Friedrich Roß **546**, 1.

Schöpf, Clemens, und Rolf Reichert (mit K. Riefstahl) **548**, 82.

Schröder, C. G., s. H. Fischer.

Schwarze, Werner, siehe Heinrich Wieland.

Scriba, W., siehe W. Borsche.

Shimanouti, Fumio, siehe Harusada Suginome.

Sinh, Ouay Ketu, siehe Hans Heinrich Schlubach.

Sörensen, Nils Andreas, Jörgine Stene und Eirik Samuelsen **543**, 132.

Sörensen, Nils Andreas **546**, 57.

Staudinger, H., und J. Schneiders **541**, 151.

Steinkopf, W., und W. Hanske **541**, 238.

Steinkopf, W., R. Leitsmann, A. H. Müller und H. Wilhelm **541**, 260.

Steinkopf, Wilhelm, u. Hans-Jürgen v. Petersdorff **543**, 119.

Steinkopf, Wilhelm **543**, 128.

Steinkopf, Wilhelm **545**, 38.

Steinkopf, Wilhelm, und Manfred Kühnel **545**, 33.

Steinkopf, Wilhelm, Anton Merckoll und Hans Strauch **545**, 45.

Steinkopf, Wilhelm, Reinhard Leitsmann und Karl Heinz Hofmann **546**, 180.

Steinkopf, Wilhelm, Helmut Frömmel und Jan Leo **546**, 199.

Steinkopf, Wilhelm, und Helmut Engelmann **546**, 205.

Steinkopf, Wilhelm, und Max Boëtius **546**, 208.

Steinkopf, Wilhelm, und Helmut Wilhelm **546**, 211.

Stene, Jörgine, siehe Nils Andreas Sörensen.

Stephan, Hans Werner, siehe Kurt Brandt.

Stier, Eberhard, siehe Hans Fischer.

Strauch, Hans, siehe Wilhelm Steinkopf.

Strell, Martin **546**, 252.

Strell, Martin, siehe Hans Fischer.

Suginome, Harusada, und Fumio Shimanouti **545**, 220.

Tamura, Kunisaburo, siehe Riko Majima.

Tappe, Werner, siehe Walter Hückel.

Tartter, Arnold, siehe Heinrich Wieland.

Thiele, Wolfgang Ernst, siehe Otto Diels.

Turula, Paul, s. Fritz Reindel.

Wagner-Roemmich, Mechtild, siehe Walther Borsche.

Walch, Hans, siehe Heinrich Wieland.

Waldmann, Hans, und Stephan Back **545**, 52.

Weickmann, A., siehe Fritz Reindel.
Wenderoth, Hermann, siehe Hans Fischer.
Wieland Heinrich, siehe Werner Schmitt.
Wieland, Heinrich, Otto Probst, Hans Walch, Werner Schwarze und Konrad Rauch **542**, 145.
Wieland, Heinrich, u. Bernhard Witkop **543**, 171.
Wieland, Heinrich, u. Arnold Tartter **543**, 287.
Wieland, Heinrich, u. Robert Purrmann **544**, 163.
Wieland, Heinrich, und Leopold Horner **545**, 112.
Wieland, Heinrich, und René Gottfried Jennen **545**, 86, 99.
Wieland, Heinrich, und Oskar Müller **545**, 59.
Wieland, Heinrich, und Otto Schmauss **545**, 72.
Wieland, Heinrich, und Arnold Tartter **545**, 197.
Wieland, Heinrich, Arnold Tartter und Robert Purrmann **545**, 209.
Wieland, Heinrich, u. Erich Joost **546**, 103.
Wieland, Heinrich, Hans Joachim Pistor und Karl Bähr **547**, 140.
Wieland, Heinrich, Karl Bähr und Bernhard Witkop **547**, 156.
Wieland, Heinrich, und Peter Decker **547**, 180.
Wieland, Heinrich, u. Rudolf Hallermayer (mit W. Zilg) **548**, 1.
Wieland, Heinrich, Fridolf Rath, und Willi Benend **548**, 19.
Wieland, Heinrich, Fridolf Rath, u. Horst Hesse **548**, 34.
Wieland, Heinrich, und R. Gottfried Jennen (mit W. Schwarze) **548**, 255.
Wieland, Heinrich, u. Gustav Coutelle **548**, 270.
Wilhelm, Helmut, siehe Wilhelm Steinkopf.
Willer, R., siehe K. Ziegler.
Windaus, A., u. J. Naggatz **542**, 204.
Windaus, A., und O. Kaufmann **542**, 218.
Windaus, A., K. Dimroth und W. Breywisch **543**, 240.
Windemuth, Erwin, siehe Kurt Alder.
Winterhalder, Ludwig, siehe Clemens Schöpf.
Witkop, Bernhard, s. Heinrich Wieland.
Wittig, Georg, und Konrad Henkel **542**, 130.
Wittig, Georg, und Gustav Pieper **546**, 142, 172.
Zechmeister, L., und L. v. Cholnoky **543**, 248.
Ziegler, K., H. Grimm und R. Willer **542**, 90.
Zilg, Werner, siehe Heinrich Wieland.